

**Universidade do Porto  
Faculdade de Medicina**

**Maria Celeste Sousa Silveira**

*Estudo do componente P200 dos potenciais evocados em doentes com  
Esquizofrenia: contribuição para a definição de endofenótipos*

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto para obtenção do Grau de Doutor sob orientação do Professor Doutor A. P. Palha (Prof. Catedrático, FMUP) e co-orientação do Prof. Doutor J. Marques-Teixeira (Prof. Associado com Agregação, FPCEUP).

**Porto, 2014**



**Júri da Prova de Doutoramento  
Programa Doutoral em Medicina**

**Presidente:** Reitor da Universidade do Porto

**Vogais:**

Professora Doutora Maria Luísa Caruana Canessa Figueira da Cruz Filipe, professora catedrática jubilada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;

Professor Doutor João dos Santos Relvas, professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

Professor Doutor Manuel António Fernandez Esteves, professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

Professor Doutor Manuel Fernando dos Santos Barbosa, professor auxiliar da Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade do Porto;

Professor Doutor João Miguel Seíça Bessa Peixoto, professor auxiliar da Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho.

**Orientador:** Professor Doutor António José Pacheco Palha, professor catedrático jubilado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

**Co-orientador:** Professor Doutor João Eduardo Marques-Teixeira, professor associado da Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade do Porto.

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade do Porto

Artigo 48, parágrafo 3º:” A Faculdade não responde pelas doutrinas expedidas na dissertação”  
(Regulamento da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Decreto Lei nº 19337, de 29 de Janeiro de 1931)

**Ao Carlos,  
ao Rodrigo e ao Bernardo**

**À minha Família**

**Ao Professor Doutor António Pacheco Palha**

**Ao Professor Doutor João Marques-Teixeira**



**À Dra. Rosário Curral**

**Aos meus Amigos**

**Aos meus Mestres**

**Aos meus doentes**

## **Corpo Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**

### **Professores Catedráticos Efetivos**

Doutor Alberto Manuel Barros da Silva  
Doutor Altamiro Manuel Rodrigues Costa Pereira  
Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira  
Doutor António Carlos Freitas Ribeiro Saraiva  
Doutor Daniel Filipe Lima Moura  
Doutor Deolinda Maria Valente Alves Lima Teixeira  
Doutor Francisco Fernando Rocha Gonçalves  
Doutor Isabel Maria Amorim Pereira Ramos  
Doutor João Francisco Montenegro Andrade Lima Bernardes  
Doutor Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira  
Doutor José Agostinho Marques Lopes  
Doutor José Carlos Neves da Cunha Areias  
Doutor José Eduardo Torres Eckenroth Guimarães  
Doutor José Henrique Dias Pinto de Barros  
Doutor José Manuel Lopes Teixeira Amarante  
Doutor José Manuel Pereira Dias de Castro Lopes  
Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões  
Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana Vasconcelos  
Doutor Maria Amélia Duarte Ferreira  
Doutor Maria Dulce Cordeiro Madeira  
Doutor Maria Fátima Machado Henriques Carneiro  
Doutor Maria Leonor Martins Soares David  
Doutor Patrício Manuel Vieira Araújo Soares Silva  
Doutor Raquel Ângela Silva Soares Lino  
Doutor Rui Manuel Almeida Mota Cardoso  
Doutor Rui Manuel Lopes Nunes

## **Professores Catedráticos Jubilados e Aposentados**

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares  
Doutor Abel Vitorino Trigo Cabral  
Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto  
Doutor Álvaro Jerónimo Leal Machado de Aguiar  
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares  
Doutor António Augusto Lopes Vaz  
Doutor António Carvalho Almeida Coimbra  
Doutor António Fernandes da Fonseca  
Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga  
Doutor António Germano Pina Silva Leal  
Doutor António José Pacheco Palha  
Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira  
Doutor Belmiro dos Santos Patrício  
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis  
Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão  
Doutor Cassiano Pena de Abreu e Lima  
Doutor Daniel Santos Pinto Serrão  
Doutor Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira  
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Ferreira  
Doutor Fernando Tavarela Veloso  
Doutor Francisco de Sousa Lé  
Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de Menezes  
Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares  
Doutor José Augusto Fleming Torrinha  
Doutor José Carvalho de Oliveira  
Doutor José Fernando Barros Castro Correia  
Doutor José Luís Medina Vieira  
Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães  
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra  
Doutor Luís Alberto Martins Gomes de Almeida  
Doutor Manuel António Caldeira Pais Clemente  
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira  
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes  
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa  
Doutor Maria da Conceição Fernandes Marques Magalhães  
Doutor Maria Isabel Amorim de Azevedo  
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga  
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães  
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso  
Doutor Walter Friedrich Alfred Oswald

## **Agradecimentos**

O desenvolvimento deste trabalho teve a colaboração significativa de várias pessoas, pelo que gostaria de lhes deixar um agradecimento.

Quero agradecer, em primeiro lugar, ao meu Orientador de Tese, Professor Doutor António Pacheco Palha. Desde a minha entrada no Serviço de Psiquiatria, do qual era Diretor à época, constitui uma referência sólida na minha formação enquanto psiquiatra, pela sua postura humanista e de profundo respeito pelo doente mental e pelos amplos conhecimentos e arte exímia no tratamento dos mesmos. O Professor Palha sempre motivou o meu crescimento na investigação, estimulando o desenvolvimento de ideias e possibilitando o aprofundamento de conhecimentos. Considero que foi um privilégio tê-lo como mentor intelectual ao longo destes anos, pelo que a minha admiração e consideração serão eternas.

Desejo agradecer também ao meu co-orientador, Professor Doutor João Marques Teixeira, a sua imensa disponibilidade. As múltiplas reuniões em conjunto foram sempre profundamente motivadoras, mesmo quando o andamento dos trabalhos não parecia o melhor, tendo sido muito gratificante ter conhecido uma pessoa intelectualmente brilhante, com uma cultura geral e psiquiátrica enciclopédica e com quem aprendi imenso.

Este trabalho de investigação só foi possível com a colaboração da excelente equipa de investigação que constitui o Laboratório de Neuropsicofisiologia da Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade do Porto, que é dirigido pelo Professor Doutor Marques-Teixeira e coordenado pelo Professor Doutor Fernando Barbosa.

Ao Professor Doutor Fernando Barbosa, quero agradecer a amizade, a disponibilidade e a grande generosidade em refletir comigo a respeito de muitas questões que se foram colocando ao longo do trabalho. Agradeço também a ajuda preciosa na realização do tratamento estatístico de dados e a cedência de imensos conhecimentos científicos de que é portador. Foi para mim um acontecimento inesquecível ter conhecido um ser humano intrinsecamente bom, que é também cientista e investigador rigoroso.

Ao Dr. Tiago Paiva quero agradecer a sua colaboração no tratamento dos dados neurofisiológicos, a sua inteira disponibilidade e dedicação que tornaram este trabalho

possível. Ao Professor Doutor Fernando Ferreira-Santos, também quero deixar uma palavra de profunda admiração e agradecimento pela sua ajuda na elaboração desta investigação. Ao Prof. Pedro Almeida, agradeço também o seu apoio e partilha de conhecimentos. À Dra. Joana Vieira e demais elementos do laboratório, agradeço o entusiasmo e apoio.

Agradeço à Dra Diana Maia, psicóloga clínica, não só a administração dos instrumentos psicométricos, mas também a partilha de conhecimentos e apoio na discussão dos resultados encontrados. A sua dedicação foi essencial para a conclusão deste trabalho. Agradeço também à sua colaboradora, Dra. Vânia Gonçalves.

Agradeço ainda a ajuda e dedicação do amigo e colega de curso, Prof. Bastos-Leite. Foi muito importante ter recebido palavras de motivação e entusiasmo e sentir que acreditava na boa resolução deste projeto, apesar das dificuldades que se interpuseram.

Ao Dr. Roma Torres, Diretor da Clínica de Psiquiatria e Saúde Mental, agradeço a sua compreensão para me libertar de algumas tarefas do serviço que me permitiu concentrar-me neste trabalho. Agradeço ainda a motivação colocada na realização de trabalhos de investigação clínica, nomeadamente na área dos doentes pós primeiro surto.

Aos meus colegas e aos meus amigos, pelo apoio, entusiasmo e solidariedade com que me têm brindado. Agradeço ainda à Dra Inês Ferraz o apoio que me deu, libertando-me de algumas tarefas clínicas.

A todos quantos colaboraram neste trabalho, apesar dos eventuais incómodos, também o meu agradecimento.

Aos meus familiares, em especial pais e irmãos, porque, nos bons e nos maus momentos, estão sempre presentes e disponíveis. À minha irmã Daniela, pela sua infinita ajuda na revisão do texto e no apoio prestado.

À Dra. Rosário Curral quero aqui deixar uma palavra muito especial. Inicialmente minha orientadora, rapidamente se tornou também um modelo enquanto profissional e como pessoa. Admiro muito as características de rigor, seriedade e isenção, pelo que tem sido ao longo destes anos uma referência na maneira de estar e de ser na vida. Honra-me acima de tudo a sua amizade.

Ao Carlos, pela sua presença ao longo destes anos. Envelhecer com uma pessoa íntegra ao nosso lado é um privilégio que não me canso de lembrar. Ao Rodrigo e ao Bernardo, pela frescura, esperança e alegria que trouxeram aos meus novos dias.



## Resumo

A esquizofrenia continua a constituir, hoje em dia e mais do que nunca, a problemática central no âmbito da Psiquiatria, evidenciando um impacto muito grave na vida dos que dela padecem e na sociedade em geral. Apesar do elevado número de estudos que têm sido realizados nesta área, pouco se tem avançado na compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos, bem como dos fatores etiológicos subjacentes.

O obstáculo mais significativo que se tem colocado à investigação da esquizofrenia tem sido a sua grande heterogeneidade. Esta evidencia-se em múltiplos domínios, quer estes sejam temporais (transversais e longitudinais), clínicos e psicopatológicos, genéticos, neuropsicológicos, neurofisiológicos ou outros. Deste modo, os numerosos trabalhos que têm sido desenvolvidos podem dizer respeito a entidades patológicas distintas, o que mantém e amplia esta aparente heterogeneidade.

Torna-se necessário, assim, recorrer a estratégias que permitam desconstruir a patologia em estruturas mais simples e homogêneas e também mais próximas dos mecanismos fisiopatológicos que lhe são subjacentes, como a definição de endofenótipos.

O presente estudo empírico pretende verificar se o componente P200 dos potenciais relacionados com eventos reúne critérios à sua definição como endofenótipo da esquizofrenia.

Os objetivos deste trabalho foram essencialmente três. Primeiro, procurou-se assegurar se os critérios para a definição de um endofenótipo se aplicavam ao componente P200, ao verificar o seu tipicismo, morfologia e permanência em doentes com esquizofrenia pós primeiro surto da patologia, em familiares assintomáticos (em primeiro grau destes doentes) e em controlos saudáveis; em segundo, pretendeu-se avaliar, do ponto de vista neuropsicológico e de forma transversal, uma amostra de doentes com esquizofrenia pós primeiro surto, comparando-os com um grupo de familiares assintomáticos em primeiro grau, com um grupo de doentes crónicos e ainda com um grupo controlo saudável; por último, procurou-se verificar se as características encontradas neste componente poderiam acrescentar informação relativamente ao significado funcional do P200, enquanto processo neurofisiológico relevante para o processamento da informação.

Neste sentido, foram colocadas as seguintes hipóteses de trabalho: (1) a hipótese da especificidade do componente, i.e, a existência de uma alteração neste componente no grupo de pessoas com esquizofrenia, que se traduz num aumento da sua amplitude e latência em resposta a estímulos raros, ou numa diminuição da sua amplitude e latência em resposta a estímulos frequentes, comparativamente com controlos saudáveis; (2) a hipótese da hereditabilidade do componente: as alterações acima especificadas também são patenteadas por familiares assintomáticos em primeiro grau, ainda que de forma atenuada; e (3) a hipótese da estabilidade, em que se pressupõe que as alterações acima especificadas se mantêm ou, inclusive, se agravam com a cronicidade da doença.

No plano da caracterização neurofisiológica da doença, formularam-se as seguintes hipóteses secundárias: (1) os componentes N100 e P300 em resposta a estímulos raros mostram uma menor amplitude e uma maior latência no grupo dos doentes pós primeiro surto, comparativamente com controlos saudáveis e familiares assintomáticos em primeiro grau, tendo estes últimos valores intermédios; (2) os componentes N100 e P300 em resposta a estímulos raros mostram uma menor amplitude e uma maior latência no grupo dos doentes crónicos comparativamente com os doentes pós primeiro surto. No que concerne à tipificação neuropsicológica da doença colocaram-se as seguintes hipóteses acessórias: (1) os doentes pós primeiro surto evidenciam piores desempenhos ao nível dos domínios cognitivos enunciados na literatura (aprendizagem e memória; atenção e concentração; funcionamento executivo e velocidade de processamento) comparativamente com controlos saudáveis e familiares assintomáticos em primeiro grau, apresentando estes últimos valores intermédios; (2) os doentes crónicos evidenciam desempenhos semelhantes em todos os domínios acima referidos comparativamente com os doentes pós primeiro surto.

No sentido de dar resposta às questões que foram colocadas, realizaram-se dois estudos, um de natureza neurofisiológica e outro de natureza neurocognitiva.

O estudo neurofisiológico englobou 137 indivíduos distribuídos do seguinte modo: 29 doentes pós primeiro surto, 38 familiares assintomáticos em primeiro grau destes doentes, 13 doentes crónicos e 57 controlos saudáveis. Definiram-se como critérios de inclusão para o grupo dos doentes (1) o diagnóstico de esquizofrenia, estabelecido por dois psiquiatras e de acordo com os critérios da DSM – IV TR (APA, 2002); (2) idade compreendida entre os 16 e os 45 anos; (3) estabilização clínica e



farmacológica durante o mês prévio à avaliação; (4) escolaridade mínima de quatro anos; (5) leitura, compreensão e assinatura do Consentimento Informado. Os critérios de exclusão foram (1) patologia aguda a nível infeccioso, neurológico ou tumoral do sistema nervoso central; (2) patologia médica não controlada; (3) consumo de drogas ilícitas no mês prévio à avaliação; (4) alteração psicofarmacológica no mês prévio à avaliação; (5) antecedente de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência; (6) défices sensoriais, nomeadamente auditivos e visuais ou de atraso mental. Estes dois grupos diferenciaram-se pela duração da doença, tendo sido estabelecido o limite de duração de cinco anos para os doentes pós primeiro surto. Os critérios de inclusão e exclusão para os grupos dos familiares e dos controlos foram idênticos, à exceção do diagnóstico clínico, e integraram ainda as seguintes condições: (1) ausência de sintomas psiquiátricos no momento da avaliação e (2) ausência de diagnóstico de perturbação psicótica prévia.

No estudo neurofisiológico, os dados de EEG foram recolhidos com um amplificador *Medicid 5* (Neuronic SA), com uma taxa de digitalização de 256 Hz, e registados pelo *software EP Workstation 1.5 - Registro de Psicofisiología* (2005, Neuronic SA). Foram extraídas as medidas de amplitude de pico, amplitude média do componente e latência de pico para Fz, Cz e Pz, nas janelas temporais específicas de cada componente em estudo. Todas as etapas de processamento de sinal foram conduzidas com recurso ao EEGLAB, v. 11.0.4b, uma *toolbox* do *software* MATLAB (2010a, The MathWorks).

No estudo neurocognitivo, do universo de participantes, foram avaliados 33 doentes pós primeiro surto, 31 familiares assintomáticos, 17 doentes crónicos e 37 controlos saudáveis, num total de 118 participantes, os quais cumpriram os mesmos critérios de inclusão e exclusão que no estudo anterior. Para além de uma entrevista semiestruturada para obtenção de dados sociodemográficos, foram administradas as seguintes provas, pela mesma ordem: a SCID-I (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*); a PANSS (Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia); a BADS (*Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*) e ainda a BACECFfa (Bateria de Avaliação Cognitiva na Esquizofrenia Conde Ferreira, forma abreviada) que integra vários testes de avaliação da cognição na esquizofrenia.

Para caracterização da amostra realizaram-se estatísticas descritivas sumárias e, na verificação do emparelhamento entre amostras, foram feitos testes *t* e ANOVAS e ainda testes de  $\chi^2$  ou Exato de Fisher. No que respeita aos dados experimentais,

calcularam-se as estatísticas descritivas comuns, seguindo-se testes estatísticos paramétricos. Optou-se por realizar MANCOVAS específicas para testar cada uma das hipóteses experimentais, entrando sempre com o *grupo* como variável independente. Após as MANCOVAS, seguiram-se análises de univariância e, por fim, realizaram-se testes *post hoc*. Foram realizadas, quando necessário, correlações utilizando o *r* de Pearson.

Confirmou-se que a *amplitude de pico* do P200 em resposta aos estímulos *frequentes* nos elétrodos de linha média se apresenta significativamente diminuído nos doentes, distinguindo-os dos controlos saudáveis, enquanto os familiares assintomáticos evidenciam uma alteração que é de magnitude intermédia, apesar de estatisticamente estes dois últimos grupos não se distinguirem entre si.

Considerando depois a *latência de pico* de P200 em resposta a estímulos frequentes, encontrou-se um efeito quase significativo, revelando-se que o grupo de doentes apresentava uma latência inferior à dos familiares e à dos controlos, não se distinguindo estes grupos entre si.

Relativamente ao estudo neuropsicológico, verificou-se que os doentes pós primeiro surto apresentaram desempenhos significativamente inferiores ao grupo dos familiares e ao grupo dos controlos saudáveis, não se diferenciando do grupo dos doentes crónicos.

Em conclusão, confirmou-se que a amplitude de P200 em resposta a estímulos frequentes reúne critérios para se constituir como candidato a endofenótipo da esquizofrenia.

## **Abstract**

Schizophrenia still represents a crucial problem in Psychiatry. It is a very complex disorder conditioning a severe impact in patients' life, and the society. Despite the huge number of studies that have been carried out in this area, little is known about its physiopathological mechanisms or its etiological factors.

The most important obstacle challenging the investigation of schizophrenia is its heterogeneity. This characteristic is visible in multiple domains, whether temporal (transversal and longitudinal), clinical and psychopathological, genetic, neuropsychological, neurophysiological or other. Thereby, the vast number of studies that have been developed may underlie different pathologic entities, which contributes to maintain and amplify this heterogeneity. Though, strategies allowing the deconstruction of schizophrenia into more simple and homogeneous entities are needed in order to conceive nearest structures to its subjacent physiopathological mechanisms, such as the definition of endophenotypes.

The empirical studies presented in this thesis aimed at verifying whether the event-related potential (ERP) P200 can be considered a putative endophenotype of schizophrenia.

This study had three goals. First, it was tested to what extent the definition of an endophenotype could be applied to the P200 component, verifying its features, and stability in patients with first episode psychosis and the diagnosis of schizophrenia, in asymptomatic first-degree relatives, and in normal controls. It was also aimed to cross-sectionally evaluate, from the neuropsychological point of view, a sample of patients with first episode psychosis and the diagnosis of schizophrenia, in comparison to a group of asymptomatic relatives, a group of patients with chronic schizophrenia, and a group of healthy control subjects. Lastly, it was aimed to verify if the characteristics displayed by P200 could add information about functional significance of this component, as a relevant neurophysiological process to information processing.

The three main hypotheses tested in this thesis were: (1) specificity of the component - there are probable abnormalities in the amplitude or latency of the P200 component in patients with schizophrenia, relative to healthy controls; (2) heritability of the component - such abnormalities can be inherited, which means that they should also be present in asymptomatic first-degree relatives; (3) stability of the component -

the abnormalities are stable, being assumed that they are maintained or even exacerbated with disease chronicity. It was also aimed to verify whether characteristics of the P200 component could lend some information about its functional relevance.

Since it is already established that ERP components in the vicinity of P200, such as N100 and P300, show smaller amplitude and higher latency in patients with first episode schizophrenia than in healthy control subjects, assessments of N100 and P300 components were also made.

Neuropsychological characterization of the sample was carried out on the assumption that schizophrenia first episode patients would demonstrate worse performance than healthy control subjects or asymptomatic first-degree relatives in the following cognitive domains: learning and memory, attention and concentration, executive functioning, and processing speed, while young and chronic patients would perform in a similar way.

The neurophysiological study comprised 137 subjects: 29 schizophrenia first episode patients, 38 asymptomatic first-degree relatives, 13 patients with chronic schizophrenia, and 57 healthy control subjects. The following inclusion criteria were defined for patients: (1) diagnosis of schizophrenia established by consensus between two psychiatrists, according to the DSM-IV TR (APA, 2002) criteria; (2) age between 16 and 45 years; (3) clinical and pharmacological stabilization, at least for one month prior to assessment; (4) minimal education of 4 years; (5) reasoning, reading and writing abilities enabling to sign written informed consent. Exclusion criteria comprised: (1) acute infectious, neurological or tumoral pathology of the central nervous system; (2) other sort of active pathology; (3) illicit drug abuse during the month prior to assessment; (4) changes in psychopharmacological therapy (including type and dosage) during the month prior to assessment; (5) history of significant head trauma; (6) sensory deficits (e.g., visual or auditory), or mental retardation. Differentiation between patients with first episode schizophrenia and patients with chronic schizophrenia was established by using a temporal cut-off of five years for the duration of illness. Apart from the clinical diagnosis of schizophrenia, inclusion and exclusion criteria for first-degree relatives and healthy control subjects were identical. The absence of psychiatric symptoms at the time of assessment, and the absence of a previous diagnosis of psychotic disorder were also required for the latter two groups.

EEG data were recorded using a signal amplifier *Medicid 5* (Neuronic SA) operating at 256 Hz, data were registered using *EP Workstation 1.5* software (Neuronic SA). Measures of peak amplitude, mean amplitude, and peak latency for the components of interest were extracted for Fz, Cz, and Pz, at the specific temporal resolution. Signal processing was done by using EEGLAB, v. 11.0.4b, a *toolbox* of MATLAB software (2010a, The MathWorks).

The neurocognitive study comprised 118 subjects, which included 33 schizophrenia first episode patients, 31 asymptomatic relatives, 17 chronic patients and 37 healthy controls, who fulfilled the same inclusion and exclusion criteria of the previous study.

Apart from the *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*, the *Positive and Negative Syndromes Scale in Schizophrenia* (PANSS), and the *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS) scale were used, as well as a detailed neuropsychological battery including tests aimed at evaluating the cognitive performance in patients with schizophrenia (Bateria de Avaliação Cognitiva na Esquizofrenia Conde Ferreira, forma abreviada — BACECFfa).

The sample characterization was made using descriptive statistics; sample pairing was done using *t tests and ANOVAS* or  $\chi^2$  tests or Fish's Exact Test. Concerning experimental data, the usual descriptive statistics were conducted, following the parametric tests. It was chosen to make specific MANCOVAS so as to test each experimental hypothesis, always considering the group as the independent variable. ANOVAS were done afterward and finally *post hoc* tests. When necessary, Pearson *r* correlations were done.

The analyses showed a statistical significant decrease of the P200 peak amplitude in patients with first episode schizophrenia, relative to healthy control subjects, whereas first-degree relatives presented a similar, but less marked and non-significant abnormality. No other significant neurophysiological differences were found.

Concerning neuropsychological assessment, it was found that schizophrenia first episode patients performed significantly worse than first-degree relatives or healthy control subjects in all cognitive domains, but no significant differences were found between patients with first episode schizophrenia and patients with chronic schizophrenia.

In conclusion, this thesis lends support to the notion that the amplitude of the P200 component might be considered a putative endophenotype of schizophrenia.

*The prospect of Psychiatry without the concept of schizophrenia is awful to contemplate.*

Crow, 2002

*...does a 19th century expression referring to a state of “split mind” represents a suitable term to diagnose patients in the 21<sup>st</sup> century?*

van Os, 2009

*Genes do not encode hallucinations, delusions or thought disorganization per se. Genes determine the structure of simple molecules in cells, usually proteins, and these proteins affect how cells process and respond to stimuli. A variation in the sequence of a gene could lead to changes...in how such assemblies and networks operate as functional systems.*

Weinberger, 2002

*... No single method is going to take us home to the discovery of what has caused schizotypy, schizotypic psychopathology and schizophrenia... the discovery process in illuminating the etiology and pathogenesis of schizotypy and schizophrenia will not be found solely on genetics, neuroimaging, psychopathology or advanced statistical analyses. To solve this scientific problem, we will need to break down boundaries, work together, and share our methods and our different talents with one another.*

Lenzenweger, 2011

## Índice

|   |     |
|---|-----|
| Índice de Figuras .....   | 26  |
| Índice de Quadros .....   | 28  |
| Índice de Abreviaturas e Acrónimos .....  | 29  |
| <br>  |     |
| Parte I – Enquadramento teórico-conceptual.....   | 30  |
| Capítulo I. Considerações gerais a respeito da esquizofrenia .....  | 31  |
| 1. A História Conceptual .....  | 32  |
| 2. Contribuições da Epidemiologia .....   | 51  |
| 3. A teoria neurodesenvolvimental: incursões etiológicas .....  | 60  |
| Capítulo II. A heterogeneidade fenotípica: problema nuclear.....  | 70  |
| Capítulo III. O conceito de endofenótipo .....  | 76  |
| 1. Endofenótipos cognitivos .....   | 85  |
| 1.1. Atenção .....  | 91  |
| 1.2. Memória de Trabalho .....  | 93  |
| 1.3. Aprendizagem verbal e memória.....   | 95  |
| 1.4. Funções executivas.....  | 95  |
| 2. Endofenótipos neurofisiológicos.....   | 98  |
| 2.1. P50.....   | 102 |
| 2.2. N100 .....   | 105 |
| 2.3. MMN (mismatch negativity) .....  | 107 |
| 2.4. P300.....  | 111 |
| 2.5. Inibição do reflexo de sobressalto (Pre - Pulse Inhibition).....   | 117 |
| Capítulo IV. O componente P200 dos Potenciais Relacionados com Eventos e o seu potencial endofenotípico ..... | 120 |



|   |            |
|---|------------|
| <b>Parte II - Trabalho empírico .....</b>   | <b>127</b> |
| <b>Capítulo V. Introdução aos estudos empíricos .....</b>                                     | <b>128</b> |
| 1. Justificação do trabalho e enquadramento geral .....                                       | 128        |
| 2. Objetivos do trabalho .....  | 129        |
| <b>Capítulo VI. Estudo I: Verificação dos critérios endofenotípicos do componente P200 ..</b> | <b>132</b> |
| 1. Métodos .....  | 132        |
| 1.1. Participantes .....  | 132        |
| 1.2. Instrumentos .....   | 135        |
| 1.3. Procedimentos .....  | 136        |
| 2. Resultados .....   | 140        |
| 2.1. Estatística descritiva .....   | 140        |
| 2.2. Estatísticas Inferenciais .....  | 147        |
| 3. Discussão dos resultados .....   | 157        |
| <b>Capítulo VII. Estudo II: Caracterização neuropsicológica dos grupos em estudo .....</b>    | <b>171</b> |
| 1. Métodos .....  | 171        |
| 1.1. Participantes .....  | 171        |
| 1.2. Instrumentos .....   | 171        |
| 1.3. Procedimentos .....  | 180        |
| 2. Resultados .....   | 181        |
| 2.1. Estatística Descritiva .....   | 181        |
| 3. Discussão dos resultados .....   | 197        |
| <b>Capítulo VIII. Discussão geral e conclusões finais .....</b>                               | <b>205</b> |
| <b>Referências Bibliográficas .....</b>   | <b>212</b> |
| <b>Anexos .....</b>   | <b>269</b> |

## Índice de Figuras

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura 1.</b> <i>Esquema dos endofenótipos no âmbito investigacional</i>  | 82  |
| <b>Figura 2.</b> <i>Esquematização do paradigma bola-rara auditivo utilizado</i>   | 136 |
| <b>Figura 3.</b> <i>Amplitudes de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.</i>         | 143 |
| <b>Figura 4.</b> <i>Latências de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.</i>          | 145 |
| <b>Figura 5.</b> <i>Traçados PRE obtidos em Fz para estímulos frequentes (esquerda) e raros (direita) nos quatro grupos em estudo.</i> | 146 |
| <b>Figura 6.</b> <i>Traçados PRE obtidos em Cz para estímulos frequentes (esquerda) e raros (direita) nos quatro grupos em estudo.</i> | 146 |
| <b>Figura 7.</b> <i>Traçados PRE obtidos em Pz para estímulos frequentes (esquerda) e raros (direita) nos quatro grupos em estudo.</i> | 146 |
| <b>Figura 8.</b> <i>Mapas topográficos do componente P200 para os grupos de doentes pós primeiro surto, familiares e controlos.</i>    | 147 |
| <b>Figura 9.</b> <i>Mapas topográficos do componente P200 para os grupos de doentes pós primeiro surto e crónicos.</i>                 | 147 |
| <b>Figura 10.</b> <i>Amplitudes de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.</i>        | 149 |
| <b>Figura 11.</b> <i>Latências de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.</i>         | 151 |
| <b>Figura 12.</b> <i>Amplitudes de pico de P200 nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.</i>                                  | 152 |
| <b>Figura 13.</b> <i>Latências de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.</i>         | 153 |
| <b>Figura 14.</b> <i>Amplitudes de pico de P300 nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.</i>                                  | 154 |
| <b>Figura 15.</b> <i>Latências de pico de N100 nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.</i>                                   | 155 |
| <b>Figura 16.</b> <i>Correlação entre a dose de antipsicótico e a amplitude de P200 para estímulos raros em Cz.</i>                    | 157 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura 17.</b> Resultados das pontuações nos testes do domínio Aprendizagem e Memória nos três grupos em estudo. _____      | 188 |
| <b>Figura 18.</b> Resultados das pontuações em dois testes do domínio Atenção e Concentração nos três grupos em estudo. _____  | 189 |
| <b>Figura 19.</b> Resultados das pontuações em dois testes do domínio Atenção e Concentração nos três grupos em estudo. _____  | 190 |
| <b>Figura 20.</b> Resultados das pontuações nos testes do domínio Velocidade de Processamento nos três grupos em estudo. _____ | 191 |
| <b>Figura 21.</b> Resultados das pontuações em dois testes do domínio Função Executiva nos três grupos em estudo _____         | 192 |
| <b>Figura 22.</b> Resultados das pontuações nos subtestes do WCST do domínio Função Executiva nos 3 grupos em estudo. _____    | 193 |
| <b>Figura 23.</b> Resultados das pontuações nos subtestes da BADS nos três grupos em estudo. _____                             | 194 |
| <b>Figura 24.</b> Resultados das pontuações totais da BADS nos três grupos em estudo. _____                                    | 194 |
| <b>Figura 25.</b> Resultados das pontuações dos testes do domínio Aprendizagem e Memória nos dois grupos em estudo. _____      | 195 |
| <b>Figura 26.</b> Resultados das pontuações do índice de Barona nos três grupos em estudo. _____                               | 197 |

## Índice de Quadros

|  |     |
|--|-----|
| <b>Quadro 1.</b> <i>Critérios diagnósticos para esquizofrenia da CID –10 (OMS, 1992)</i>   | 40  |
| <b>Quadro 2.</b> <i>Critérios diagnósticos para os subtipos de esquizofrenia da CID–10 (OMS, 1992)</i>                                 | 41  |
| <b>Quadro 3.</b> <i>Critérios diagnósticos para a esquizofrenia da DSM – IV-TR (APA, 2002)</i>   | 43  |
| <b>Quadro 4.</b> <i>Critérios diagnósticos para os subtipos de esquizofrenia da DSM –IV–TR (APA, 2002)</i>                             | 44  |
| <b>Quadro 5.</b> <i>Critérios diagnósticos de esquizofrenia (295.90) segundo a DSM –5 (APA, 2013)</i>                                  | 46  |
| <b>Quadro 6.</b> <i>Resumo das características sociodemográficas dos participantes no estudo I</i>                                     | 141 |
| <b>Quadro 7.</b> <i>Resumo das características clínicas e psicopatológicas dos doentes pós primeiro surto e crónicos</i>               | 142 |
| <b>Quadro 8.</b> <i>Amplitudes de pico de P200 para estímulos frequentes e raros nos grupos em estudo</i>                              | 143 |
| <b>Quadro 9.</b> <i>Latências de pico de P200 para estímulos frequentes e raros nos grupos em estudo.</i>                              | 144 |
| <b>Quadro 10.</b> <i>Fórmula e Variáveis do Método de Barona</i>   | 176 |
| <b>Quadro 11.</b> <i>Bateria de Avaliação Cognitiva na Esquizofrenia Conde Ferreira (forma abreviada)</i>                              | 177 |
| <b>Quadro 12.</b> <i>Resumo das Características Sociodemográficas dos Grupos em Estudo</i>   | 182 |
| <b>Quadro 13.</b> <i>Caracterização clínica e psicopatológica dos doentes pós primeiro surto e dos doentes crónicos</i>                | 184 |
| <b>Quadro 14.</b> <i>Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo: BADS</i>   | 185 |
| <b>Quadro 15.</b> <i>Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo (continuação): BACECFfa, domínio Função Executiva</i> | 186 |
| <b>Quadro 16.</b> <i>Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo: BACECFfa, domínio Atenção e Concentração</i>         | 186 |
| <b>Quadro 17.</b> <i>Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo: BACECFfa, domínio Aprendizagem e Memória</i>         | 187 |
| <b>Quadro 18.</b> <i>Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo: BACECFfa, domínio Velocidade de Processamento</i>    | 187 |

## Índice de Abreviaturas e Acrónimos

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>ANOVA</b>         | Análise de Variância  |
| <b>BACECFfa</b>      | Bateria de Avaliação Cognitiva na Esquizofrenia Conde Ferreira, forma abreviada |
| <b>BADS</b>          | <i>Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome</i>                      |
| <b>BPRS</b>          | <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>   |
| <b>CID</b>           | <i>Classification of International Diseases</i>                                 |
| <b>CHRNA-7</b>       | <i>Gene que codifica a subunidade alpha-7 do recetor da acetilcolina</i>        |
| <b>COMT</b>          | <i>Catecol- O – Metil Transferase</i>   |
| <b>CPT</b>           | <i>Continuous Performance Test</i>  |
| <b>DISC1</b>         | <i>Disrupted in Schizophrenia 1</i>   |
| <b>DSM</b>           | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>                    |
| <b>DSM – IV – TR</b> | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revised</i>       |
| <b>DUP</b>           | Duração da Psicose não tratada  |
| <b>EEG</b>           | Eletroencefalograma   |
| <b>GABA</b>          | Ácido gama-amino butírico   |
| <b>GAS</b>           | <i>Global Assessment Scale</i>  |
| <b>HVLT-R</b>        | <i>Hopkins Verbal Learning Test - Revised</i>                                   |
| <b>ISI</b>           | Intervalo inter-estímulo  |
| <b>MANCOVA</b>       | Análise de Multi Variância  |
| <b>MMN</b>           | <i>Mismatch Negativity</i>  |
| <b>NMDA</b>          | Ácido glutamatérgico N – metil – aspartato                                      |
| <b>NRG1</b>          | <i>Neuregulin 1</i>   |
| <b>OMS</b>           | Organização Mundial da Saúde  |
| <b>PANSS</b>         | <i>Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia</i>                         |
| <b>PPI</b>           | <i>Pre - Pulse Inhibition</i>   |
| <b>PRE</b>           | <i>Potenciais Relacionados com Eventos</i>                                      |
| <b>QI</b>            | Quociente Intelectual   |
| <b>RMN</b>           | Ressonância Magnética Nuclear   |
| <b>SCID –P</b>       | <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders – patient version</i>     |
| <b>SPL</b>           | <i>Sound Pressure Level</i>   |
| <b>TMT-A</b>         | <i>Trail Making Test- A</i>   |
| <b>TMT-B</b>         | <i>Trail Making Test- B</i>   |
| <b>WCST</b>          | <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>  |

## **Parte I – Enquadramento teórico-conceptual**

## Capítulo I. Considerações gerais a respeito da esquizofrenia

*“Schizophrenia is a uniquely human disorder.”*

Williamson, 2006

A esquizofrenia continua a constituir, hoje em dia e mais do que nunca, a problemática central no âmbito da Psiquiatria. Trata-se de uma das doenças mais devastadoras que os psiquiatras tratam, caracterizando-se por uma diversidade de sintomas que abrangem todo o funcionamento psíquico humano, desde o pensamento ao comportamento (Andreasen & Black, 2001). Segundo Bleuler (1911, cit. in Andreasen & Black 2001), a psicopatologia da esquizofrenia seria uma das mais fascinantes, dado que permitiria uma visão multifacetada dos processos do funcionamento da psique doente, bem como da psique saudável.

A sua inquestionável importância reflete-se na procura incessante de obtenção de conhecimentos que se têm revelado por vezes contraditórios, sendo talvez a patologia psiquiátrica que mais atenção tem recebido nos últimos cem anos, sob diferentes abordagens teóricas e ideológicas, mas em relação à qual se mantêm mais dúvidas que certezas.

Reconhecida há muito tempo por um conjunto complexo e simultaneamente fascinante de manifestações de natureza psicótica, que incluem alucinações, delírios e desorganização do pensamento e do discurso - geralmente classificados como positivos - esta patologia caracteriza-se ainda por uma expressão emocional reduzida, avolição e pobreza de contacto, sintomas considerados negativos. Nenhum sintoma pode ser considerado patognomónico, pelo que o diagnóstico envolve o reconhecimento de uma variedade de sinais e sintomas associados a disfunção ocupacional e social.

Trata-se de uma patologia que afeta as funções mais complexas sediadas e mediadas pelo cérebro, pelo que em essência atinge as capacidades mais nobres do ser humano e, em última instância, a sua própria identidade.

Uma grande parte das dificuldades no estudo desta patologia advém do facto de o diagnóstico se realizar no entendimento psicopatológico, tendo por base as experiências subjetivas do doente que são colhidas e interpretadas pelo psiquiatra, não existindo qualquer característica unificadora. Assim, o diagnóstico continua a realizar-se de modo muito semelhante desde há cem anos atrás, sem o apoio de marcadores

biológicos objetivos. Trata-se, pois, de uma entidade clínica que se caracteriza por uma grande heterogeneidade, que se verifica a todos os níveis que queiramos considerar. Esta heterogeneidade tem vindo a dificultar os estudos investigacionais desta psicose, pelo que se torna urgente definir novos paradigmas que possibilitem a definição de fenótipos da esquizofrenia mais homogêneos e também mais próximos do substrato biológico/ genético.

## **1. A História Conceptual**

A revisão histórica do conceito de esquizofrenia permite não só obter uma compreensão mais fina das questões que são colocadas atualmente, mas também a revisão da história da Psiquiatria, dada a sua importância no âmbito desta especialidade.

Na realidade, os estados de alteração do estado mental são mencionados em textos bastante antigos, tais como o *Ayur Veda Hindu* (ca 1400BC) e a Bíblia, o que levou alguns autores, nomeadamente Jeste e colaboradores (1985), a considerar que a existência da esquizofrenia tem acompanhado a existência da civilização humana. Nesta mesma linha de pensamento, Carlsson (2003, cit. in Stone, 2006) considerou que os documentos provenientes do velho Egito faraónico, no segundo milénio antes de Cristo, atestariam a existência de doenças mentais, tais como a depressão, a demência e a esquizofrenia.

No entanto, antes do aparecimento da neuropsiquiatria, as doenças mentais crónicas que apresentavam delírios, atividade alucinatória, perturbação do afeto e isolamento social eram habitualmente incluídas sob os conceitos de melancolia e mania (Adityanjee, Aderibigbe, Theodoridis & Vieweg, 1999), havendo uma menor ênfase na descrição de défices cognitivos e alterações de comportamento daí decorrentes. Esta relativa ausência levou alguns autores, como Fuller-Torrey (1980) e Hare (1988) a sustentar que esta patologia não existiria antes da Revolução Industrial Europeia, ocorrida no final do século XVIII, porque estaria associada às condições existenciais resultantes do aparecimento da moderna cultura ocidental.

A alteração que surgiu durante os séculos XVIII e XIX na forma de descrever as patologias mentais poderá justificar a maior facilidade em identificar casos que correspondam à patologia que atualmente se identifica como esquizofrenia (Stone, 2006).



Efetivamente, a primeira referência a esta patologia considerada de natureza científica, deve-se ao anatomista e médico inglês Willis (cit. in Cardoso, 2002) que em 1602 descreveu um quadro clínico onde “adolescentes normais se sumiam na estupidez”. Segundo outros autores (Andreasen, 1997; Gottesman, 1991; Howells, 1991), a primeira descrição de uma síndrome clínica que poderia ser interpretada com maior certeza como uma esquizofrenia foi fornecida por Pinel (1801) e Haslam (1809). Pinel utilizou o termo “*demencé*” para caracterizar a deterioração das capacidades cognitivas dos doentes crônicos. De acordo com Adityanjee e colaboradores (1999), Morel introduziu o termo “*deménce precoce*” em 1852 para descrever jovens com um processo deteriorante prematuro, utilizando o curso da doença como um critério classificativo, enquanto Clouston (1888) deu também uma grande ênfase ao curso clínico e ao prognóstico na classificação do que apelidou de “insanidade adolescente”. Pouco tempo depois, Griesinger (1845) afirmava que todas as doenças mentais seriam doenças do cérebro, ou seja, manifestações de patologias cerebrais, contrapondo o conceito de psicose unitária à multiplicidade de diagnósticos (cit. in Adityanjee et al., 1999). Esta visão conceptual da esquizofrenia encontra ainda hoje eco no pensamento científico, como adiante se verificará.

No entanto, a moldura conceptual da esquizofrenia mais próxima da atual, deve-se a Emil Kraepelin e à *dementia praecox*, conceito explicitado pela primeira vez na quarta edição do seu livro de texto de Psiquiatria (1893; cit. in Adityanjee et al., 1999). Esta designação, influenciada pela de Morel, dava particular importância ao facto de se tratar de uma doença que se iniciava geralmente no início da vida adulta, conduzindo quase invariavelmente a um estado de incapacidade psíquica. Os sintomas mais característicos incluíam alucinações, vivências de influência, perturbações da atenção, da compreensão e do fluxo do pensamento, sintomas catatónicos e embotamento afetivo. Para esta teorização de Kraepelin, muito contribuíram Kahlbaum e Hecker com as suas descrições das “psicoses degenerativas”. O primeiro foi responsável pela descrição da catatonia (1869), caracterizada por sintomas de mutismo alternando com agitação psicomotora grave; Hecker (1871), seu discípulo, descreveu a hebefrenia, baseando-se no termo *hebe*, designação da deusa grega da juventude, por se tratar de uma situação clínica de início naquele período e originar a deterioração cognitiva rápida dos indivíduos afetados (Adityanjee et al., 1999). Kraepelin chamou também a atenção para a importância do curso clínico (dimensão longitudinal) da psicose, em oposição às descrições transversais dos autores franceses (Palha & Esteves, 1997). Este autor

entendeu que os quadros clínicos da catatonia, da hebefrenia e da *dementia paranoides* fariam parte da *dementia praecox*, considerando-os subtipos da mesma, enfatizando a ideia de que esta seria uma doença do sistema nervoso central, envolvendo lesões graves do córtex cerebral, na linha da concepção então vigente em relação a outras doenças neurológicas.

Com a inclusão sob o mesmo processo patológico daquelas três entidades, bem como da sua separação categórica relativamente à psicose maníaco-depressiva e às parafrenias, Kraepelin criou uma dicotomia ainda presente no atual raciocínio clínico psiquiátrico e a fundamentação dos atuais sistemas de classificação, marcando de modo permanente a forma de avaliar os doentes e iniciando um projeto nosológico que a psiquiatria mundial mantém inacabado (Gaebel & Zielasek, 2008).

Assim, os atuais sistemas de classificação derivam em grande parte do valor que se atribuiu aos padrões de sintomas, fatores genéticos e familiares, curso da doença e resposta ao tratamento, o que permitiu a organização do caos que era até aí a compreensão da patologia psiquiátrica e a transformação do conceito de loucura no de doença mental.

Bleuler (1911), influenciado pelo modelo psicanalítico de Freud e Jung, criou a denominação ainda vigente de esquizofrenia (“mente dividida”). Pretendia desta maneira descrever o fenómeno que considerava mais importante nesta patologia: a dissociação (*spaltung*) entre as diversas funções da mente (cognitiva, emocional, volitiva). Para este psiquiatra, os sintomas fundamentais na realização do diagnóstico e que foram popularizados como os “quatro Às” seriam o autismo, as associações anormais entre conceitos, a ambivalência e o embotamento afetivo (Pull, 2002; Stone, 2006). Bleuler acreditava que os doentes com esquizofrenia evidenciavam, para além das características essenciais ou fundamentais, outros sintomas acessórios, menos importantes na realização do diagnóstico. Estes sintomas, tais como alucinações, comportamentos catatónicos, alteração do discurso e da escrita, constituiriam meras reações psicológicas do doente aos sintomas fundamentais.

Esta conceptualização levou Bleuler a concluir da existência da forma simples da patologia, a qual poderia ser diagnosticada na completa ausência de alucinações e delírios ou outros sintomas positivos. Neste contexto, alargou consideravelmente o conceito de esquizofrenia, tornando-o simultaneamente mais vago (Naqvi, 2008). Assumiu ainda a existência de um grupo de patologias relacionadas (*Gruppe der Schizophrenieen*) com características clínicas comuns, mas diferentes etiologias e

patogênicas, e um curso nem sempre tão grave como aquele advogado por Kraepelin (Pull, 2002), o que conduziu, mais uma vez, ao alargamento da sua definição. Poder-se-á assim assumir que este psiquiatra reconheceu já a heterogeneidade da esquizofrenia como característica central da mesma. A distinção entre sintomas fundamentais e acessórios realizada por Bleuler, antecedeu a atual dicotomia entre sintomas positivos e negativos (Adityanjee, 1999), podendo considerar-se os sintomas fundamentais correspondentes aos que atualmente são apelidados de negativos.

Karl Jaspers (1946) definiu a psicose com base na existência de experiências psíquicas irreduzíveis e incompreensíveis, nos termos do humor existente ou de acontecimentos existenciais prévios (Tandon, Nasrallah & Keshavan, 2009). Este filósofo considerava que os sintomas psicopatológicos se encontravam organizados em níveis, dos mais profundos (os sintomas derivados de patologia orgânica) até aos mais superficiais (sintomas da esquizofrenia, da patologia afetiva, neuróticos e finalmente sintomas relacionados com as perturbações da personalidade), tendo postulado que quando diferentes níveis de sintomas se apresentavam simultaneamente, o diagnóstico seria determinado por aqueles que pertencessem ao nível mais profundo (Pull, 2002). Uma das consequências mais importantes desta teorização, que se manteve bastante tempo entre os psiquiatras, foi que, na presença de sintomas característicos de esquizofrenia e de perturbação afetiva em simultâneo, os clínicos deveriam dar prioridade ao diagnóstico de esquizofrenia.

Com Schneider assiste-se à operacionalização do conceito *jaspersiano* de psicose. Para Kurt Schneider (1959), o diagnóstico psiquiátrico estaria fundamentado no quadro clínico e não no seu curso, e as características críticas para o diagnóstico seriam a incapacidade do doente delimitar o *self* do não-*self* e a perda do sentimento de autonomia pessoal (Andreasen, 1997). Para este psiquiatra, o diagnóstico de esquizofrenia deveria basear-se fundamentalmente nas experiências inusuais, em particular no conjunto de sintomas de natureza cognitiva, que apelidou de primeira ordem. Estes sintomas incluíam: (1) os pensamentos sentidos como falados alto ou eco do pensamento; (2) difusão do pensamento; (3) inserção do pensamento; (4) alucinações auditivas sob a forma de vozes que comentam os pensamentos e as ações dos doentes; (5) alucinações auditivas sob a forma de vozes que discutem entre si, referindo-se ao doente na terceira pessoa; (6) alucinações somáticas (7) sentimentos, impulsos e atos volitivos vividos como imposição de uma força externa e (8) percepções delirantes. Na ausência de patologia orgânica, a presença fortemente estabelecida de apenas um dos

sintomas de primeira ordem seria suficiente para a realização do diagnóstico, considerando assim estes sintomas como patognomônicos.

Com a descrição de Schneider, resolveram-se algumas das preocupações então vigentes, nomeadamente o alargamento excessivo do conceito de esquizofrenia durante as décadas de 60 e 70 do século XX, com repercussão nas elevadas prevalências descritas para a patologia em países onde a visão bleuleriana havia recebido maior aceitação, como nos Estados Unidos da América.

Outros profissionais da saúde mental americana tornaram-se influentes, nomeadamente Bateson, Fromm- Reichmann, Haley, Jackson, Laing ou Sullivan (cit. in Shorter, 2005) ao criarem as suas teorias (mãe esquizofrenizante, duplo vínculo, ...) que também contribuíram para o alargamento do conceito. Kety e colaboradores (Kety, Rosenthal, Wender & Schulsinger, 1968) introduziram o conceito inovador de “espetro da esquizofrenia” para se referirem a todas as perturbações que, em alguma extensão, eram geneticamente transmitidas com a esquizofrenia.

Nos países europeus, a manutenção mais alargada dos critérios kraepelianos influenciados por Schneider persistiram, influenciando os sistemas de classificação relativamente àquele diagnóstico. Paralelamente ao estabelecimento de critérios diagnósticos estreitos, foi necessário tentar estabelecer subgrupos de doentes com formas mais homogêneas da patologia, no sentido de a compreender melhor e de permitir uma investigação clínica mais eficaz. Assim, em 1974, Strauss e colaboradores (Strauss, Carpenter & Bartko) propuseram a dicotomia dos sintomas da esquizofrenia em positivos e negativos, na tradição de Hughlings Jackson, ou seja, os sintomas negativos seriam manifestações comportamentais resultantes de lesão do cérebro, manifestando-se pela ausência das funções normais (défices cognitivos, embotamento afetivo, por exemplo) enquanto os positivos refletiriam processos cerebrais desinibidos pela referida lesão cerebral e definir-se-iam pela presença de características anormais, tais como as alucinações e os delírios.

Por seu turno, Tsuang e Winokur, em 1974, sugeriram que seria mais compreensível considerar a existência de uma forma paranóide e outras não paranóides da esquizofrenia, dado que a primeira se caracterizaria, de modo monótono, por um menor número de sintomas psicomotores, um início de doença mais tardio, menor exclusão social, menor distratibilidade, maior incidência de casamentos, maior número de filhos e menor disfunção social e profissional.

Clínica e fenomenologicamente, parece mais aceitável a distinção entre dois grupos da patologia do que os subtipos evidenciados nos atuais sistemas de classificação, que por variados motivos levantam inúmeras dúvidas (Pull, 2002).

Andreasen e Olson, em 1982, propuseram a criação de três subcategorias da esquizofrenia, com base na dicotomia entre sintomas: (1) o subgrupo positivo, caracterizado por uma preponderância deste tipo de sintomas; (2) o subgrupo negativo; e (3) o subgrupo misto. No entanto, esta nova classificação sindrômica revelou-se de pouca validade, pois um número elevado de doentes reunia características das duas primeiras categorias, tendendo os doentes a mudar entre classes à medida que ocorriam exacerbações e remissões da patologia, pelo que a maior parte dos doentes ficava adstrita ao grupo misto (Andreasen, Flaum, Swayze, Tyrell & Arndt, 1990; Kay & Sevy, 1990).

Carpenter, Heinrichs e Wagman (1988) introduziram o conceito de esquizofrenia deficitária para identificar um subgrupo relativamente homogêneo de doentes, que se caracterizaria pela presença de sintomas negativos primários. Efetivamente, os estudos longitudinais têm evidenciado que os sintomas negativos são mais estáveis que os positivos, tendendo menos a melhorar ao longo do curso da doença (Addington & Addington, 1991). Porém, a avaliação transversal dos doentes nem sempre permite esclarecer de forma cabal a natureza primária ou secundária dos sintomas negativos, o que tem enviesado, logo à partida, a tentativa desta categorização da patologia. Mais recentemente, Carpenter (2007) apelidou como síndrome deficitária da esquizofrenia, uma entidade que verifica as seguintes condições: perda da função emocional e avolição; perturbação formal do pensamento; delírios de passividade ou atividade alucinatória auditiva; défices de funcionamento executivo ou perturbações motoras. De acordo com Taylor e colaboradores (Taylor, Shorter, Vaidya & Fink, 2010), este seria o construto que deveria substituir o atual da esquizofrenia e que corresponde, afinal, à hebefrenia ou à esquizofrenia nuclear.

Crow (1980a) propôs uma classificação baseada na mesma dicotomia sintomática. De acordo com este autor, os tipos I e II da esquizofrenia poderiam refletir processos distintos, do ponto de vista etiológico e prognóstico. Os principais sintomas associados à síndrome positiva ou subtipo I seriam as alucinações e os delírios. Este subtipo estaria associado ao desequilíbrio bioquímico envolvendo uma hiperatividade dopaminérgica. Os principais sintomas da síndrome negativa, ou subtipo II, seriam o embotamento afetivo e a pobreza de discurso, estando associado a anomalias estruturais

e anatómicas, refletidas ao nível imagiológico com alargamento ventricular e atrofia cortical.

Dado que as esquizofrenias surgiriam com uma incidência semelhante e sintomas similares em diversas culturas, Crow (1997) defendeu que deveria existir uma predisposição genética para a psicose, que seria intrínseca à espécie humana. A desvantagem biológica associada a esta predisposição deveria então estar balanceada com uma vantagem adaptativa, cuja variação seria indissociável da essência humana. De acordo com aquele investigador, esta vantagem estará relacionada com um fenómeno de especiação e particularmente com a capacidade de desenvolver uma linguagem. Assim, a esquizofrenia seria o preço a pagar pelo *Homo sapiens* pela linguagem. Neste contexto, os sintomas nucleares poderão ser interpretados como anomalias da transição do pensamento para o discurso (Crow, 1998, 1998b), que estariam associadas a uma alteração do funcionamento cerebral, subjacente à diferenciação hemisférica (Crow, 1998c). Apesar de inicialmente ter idealizado uma classificação categorial da patologia, Crow considerou que os processos subjacentes aos dois subtipos poderiam ocorrer no mesmo indivíduo, devendo estas serem consideradas dimensões ortogonais da patologia, mais do que verdadeiras classes distintas.

À semelhança de outras tentativas de classificação, também em relação a esta parecem existir bastantes reservas, até porque muitos casos clínicos não poderiam ser aí incluídos (Pull, 2002).

Os critérios diagnósticos criados pelos vários sistemas de classificação que foram surgindo trouxeram vantagens significativas, dado terem permitido o aumento da fiabilidade diagnóstica, possibilitando o acesso a um conjunto de dados standardizados e reconhecidos entre diferentes instituições e em diferentes locais do mundo, e facilitando a comunicação e a investigação nesta área tão complexa.

Os sistemas de classificação refletiram os conceitos temporais dos psiquiatras já referidos: assim, desde os Critérios de *St Louis* ou *Feighner* (Feighner & colaboradores, 1972), os *Research Diagnostic Criteria* (RDC de Spitzer, Endicott & Robins, 1978) até aos *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da Associação Psiquiátrica Americana (DSM I-1952; II-1968, III-1980, III-R -1987, IV-1994, IV-TR-2000; DSM 5, 2013), bem como as Classificações Internacionais de Doença – a última, CID-10 (OMS, 1992) – refletem o pensamento vigente a respeito da patologia (Pull, 2002).

Assim, tanto a DSM-I como a DSM-II refletiram a corrente psicodinâmica predominante na época, não permitindo, por isso, o estabelecimento claro de limites entre a normalidade e a anormalidade.

O DSM-III, publicado em 1980, foi o primeiro a operacionalizar critérios para cada doença mental, marcando uma diferença significativa relativamente às classificações prévias. Este sistema incluía já um vasto conjunto de informações, tais como o curso das patologias, a prevalência, o diagnóstico diferencial e características de género.

A sexta edição da CID, publicada em 1949, foi a primeira a conter uma secção destinada às doenças mentais.

Nos atuais sistemas de classificação, considera-se que os sintomas mais característicos de esquizofrenia incluem as alucinações e os delírios, as perturbações do pensamento e do discurso, do comportamento, das emoções e do afeto, os défices cognitivos e a abulia, incorporando, assim, o conceito de cronicidade de Kraepelin, os sintomas negativos de Bleuler e os sintomas positivos de Kurt Schneider, apesar de o fazerem em diferentes combinações (Andreasen, 2007; Tandon et al., 2009) e sem peso relativo atribuído.

Deste modo, o diagnóstico de esquizofrenia da CID –10 (Quadro 1) requer a existência de, pelo menos, um sintoma claro de primeira ordem de Kurt Schneider ou, então, dois sintomas entre um grupo de sintomas negativos, comportamentos catatónicos, alucinações e alteração do discurso, durante uma fase ativa de, pelo menos, um mês. Trata-se de um sistema pragmático, que incorpora critérios longitudinais, kraepelianos, e transversais, schneiderianos, para a realização do diagnóstico. O capítulo V deste sistema classificativo, grupo F.20, relativo à esquizofrenia, inclui vários subgrupos, tais como: paranóide, hebefrénica, catatónica, indiferenciada, depressão pós-esquizofrénica, residual, simples, outra esquizofrenia e esquizofrenia não especificada (Quadro 2).

O DSM-IV-TR (Quadro 3) descreve a esquizofrenia de modo semelhante, ou seja, exige que um ou dois sintomas entre delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamentos desorganizado ou catatónico e sintomas negativos estejam presentes durante, pelo menos, um mês. Outros critérios para o diagnóstico são a existência de disfunção social ou ocupacional, devendo estas alterações persistirem pelo menos durante 6 meses.

Apesar do desenvolvimento paralelo de ambos os sistemas, existem algumas diferenças na realização dos diagnósticos: a CID coloca maior ênfase nos critérios schneiderianos de primeira ordem, exige o período de apenas um mês de duração da doença e inclui subtipos como a esquizofrenia simples e a depressão pós psicótica, incluindo a esquizotipia no seu âmbito; enquanto a DSM pontua mais o curso e o déficit funcional, requer uma duração de seis meses da doença para a realização do diagnóstico e considera a esquizotipia como uma perturbação de personalidade classificável no respectivo capítulo. Por outro lado, apesar dos critérios a utilizar no diagnóstico serem muito semelhantes, a CID chama hebefrenia à entidade que na DSM corresponde à esquizofrenia subtipo desorganizado.

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos para esquizofrenia da CID –10 (OMS, 1992)

**Critérios diagnósticos para esquizofrenia da CID – 10 (OMS, 1992)**

G 1. Pelo menos uma das síndromes, sinais e sintomas listados em (1) abaixo, ou pelo menos dois dos sinais e sintomas listados em (2) estão presentes na maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos 1 mês (ou em algum tempo durante a maioria dos dias).

(1) Pelo menos um dos seguintes deve estar presente:

- (a) eco do pensamento, inserção ou roubo do pensamento ou irradiação do pensamento;
- (b) delírios de controlo, influência ou passividade claramente referindo-se ao corpo ou aos movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos, percepção delirante;
- (c) vozes alucinatórias comentando o comportamento do paciente ou discutindo entre elas sobre o paciente ou outros tipos de vozes alucinatórias vindo de alguma parte do corpo;
- (d) delírios persistentes de outros tipos que são culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (p. ex., ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas de outro planeta).

(2) Ou pelo menos dois dos seguintes:

- (a) alucinações persistentes de qualquer modalidade, quando ocorrendo todos os dias por pelo menos 1 mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser inconstantes ou pouco estruturados) sem conteúdo afetivo claro, ou quando acompanhadas por idéias superestimadas persistentes;
- (b) neologismos, intercepções ou interpelações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;
- (c) comportamento catatónico, tal como excitação, postura inadequada ou flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor;
- (d) sintomas "negativos", tais como apatia marcante, pobreza de discurso e embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que esses sintomas não são decorrentes de depressão ou medicação neuroléptica);

G2. Cláusulas de exclusão mais comumente usadas

(1) Se o paciente também satisfaz os critérios para episódio maníaco (F30.-) ou episódio depressivo (F32.-), os critérios listados em G1(1) e G1(2) acima devem ter sido satisfeitos antes que a perturbação do humor se desenvolvesse.

(2) O transtorno não é atribuível a doença cerebral orgânica (no sentido de F00-F09) ou a intoxicação (F1x.0), dependência (F1x.2) ou abstinência (F1x.3 e F1x.4) relacionada a álcool ou droga.



**Quadro 2.** Critérios diagnósticos para os subtipos de esquizofrenia da CID-10 (OMS, 1992)

|   |   |
|---|---|
| (F20.0) <b>Esquizofrenia paranóide</b>      | <p>A. Critérios gerais para a esquizofrenia (F.20.0 – F20.3) devem ser satisfeitos.</p> <p>B. Delírios ou alucinações devem ser proeminentes (tais como delírios de perseguição, referência, ascendência importante, missão especial, mudanças corporais ou ciúme, vozes ameaçadoras ou imperativas, alucinações olfativas ou gustativas, de sensações sexuais ou outras sensações corporais).</p> <p>C. Afeto embotado ou incongruente, sintomas catatônicos ou discurso incoerente não devem dominar o quadro clínico, embora possam estar presentes em leve grau.</p>  |
| (F20.1) <b>Esquizofrenia hebefrênica</b>    | <p>A. Critérios gerais para a esquizofrenia (F.20.0 – F20.3) devem ser satisfeitos.</p> <p>B. Qualquer um dos seguintes está presente:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) Afeto indubitável e mantidamente embotado ou superficial;</li><li>(2) Afeto indubitável e mantidamente incongruente ou inadequado.</li></ol> <p>C. Qualquer um dos seguintes está presente:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) Comportamento sem propósito e desconexo em vez de dirigido a um objetivo;</li><li>(2) Transtorno indubitável do pensamento, manifestando-se como um discurso que é desconexo, cheio de divagações ou incoerente;</li></ol> <p>D. Alucinações ou delírios não devem dominar o quadro clínico, embora possam estar presentes em grau leve.</p>   |
| (F20.2) <b>Esquizofrenia catatônica</b>     | <p>A. Critérios gerais para a esquizofrenia (F.20.0 – F20.3) devem ser satisfeitos, embora isso possa não ser possível inicialmente se o paciente está sem comunicar-se.</p> <p>B. Por um período de pelo menos duas semanas, um ou mais dos seguintes comportamentos catatônicos devem ser proeminentes:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) Estupor (diminuição marcante da reatividade ao ambiente e redução dos movimentos e atividade espontâneos) ou mutismo;</li><li>(2) Excitação (atividade motora aparentemente sem propósito, não influenciada por estímulos externos);</li><li>(3) Postura inadequada (assunção e manutenção voluntárias de posturas inapropriadas ou bizarras);</li><li>(4) Negativismo (uma resistência aparentemente imotivada a todas as instruções ou tentativas de ser movido ou movimento na direção oposta);</li><li>(5) Rigidez (manutenção de uma postura rígida contra esforços de ser movido);</li><li>(6) Flexibilidade cêrea (manutenção dos membros e do corpo em posições externamente impostas);</li><li>(7) Obediência automática (cumprimento automático de instruções).</li></ol> |
| (F20.3) <b>Esquizofrenia indiferenciada</b> | <p>A. Critérios gerais para a esquizofrenia (F.20.0 – F20.3) devem ser satisfeitos.</p>   |

---

B. Qualquer um dos seguintes está presente:

- (1) Sintomas insuficientes para satisfazer os critérios para qualquer um dos subtipos F20.0, F20.1, F20.2, F20.4 ou F20.5;
- (2) Sintomas em número insuficiente de forma que os critérios para mais de um dos subtipos listados em (1) sejam satisfeitos.

**(F20.4) Depressão pós-esquizofrénica**

**(F20.5) Esquizofrenia residual**

A. Critérios gerais para a esquizofrenia (F.20.0 – F20.3) devem ter sido satisfeitos em alguma época no passado, mas não o são no presente momento.

B. Pelo menos quatro dos seguintes sintomas ‘negativos’ têm estado presentes nos últimos 12 meses:

- (1) Lentidão psicomotora ou hipoatividade;
- (2) Afeto embotado indubitável;
- (3) Passividade e falta de iniciativa;
- (4) Pobreza da quantidade ou do conteúdo do discurso;
- (5) Pobre comunicação não-verbal através da expressão facial, olhar, modulação de voz ou postura;
- (6) Pobre desempenho social ou autocuidado.

**(F20.6) Esquizofrenia simples**

A. Há um desenvolvimento lento, porém progressivo, durante um período de pelo menos um ano, de todos os três seguintes:

- (1) Uma mudança significativa e consistente na qualidade global de alguns aspetos do comportamento pessoal, manifestada como perda de vontade e interesses, falta de objetivos, ociosidade, uma atitude absorta em si próprio e retraimento social;
- (2) Aparecimento e intensificação graduais de sintomas ‘negativos’, tais como apatia marcante, escassez de discurso, hipoatividade, embotamento afetivo, passividade e falta de iniciativa e comunicação não-verbal pobre (através de expressão facial, olhar, modulação de voz e postura);
- (3) Declínio marcante no desempenho social, escolar ou ocupacional.

B. Em momento algum há quaisquer dos sintomas referidos no critério G1 para F20.0-F20.3, nem há alucinações ou delírios bem estruturados de qualquer tipo, isto é, o indivíduo não deve nunca ter satisfeito os critérios para qualquer outro tipo de esquizofrenia ou para qualquer outro transtorno psicótico.

C. Não há evidência de demência ou de qualquer transtorno mental orgânico.

**(F20.8) Outra esquizofrenia**

**(F20.9) Esquizofrenia, não especificada**

---

**Quadro 3. Critérios diagnósticos para a esquizofrenia da DSM – IV-TR (APA, 2002)**

A. *Sintomas característicos*: dois (ou mais) dos seguintes, cada um presente por um período significativo de tempo durante um mês (ou menos, se tratados com êxito):

- (1) ideias delirantes;
- (2) alucinações;
- (3) discurso desorganizado (por exemplo, descarrilamento ou incoerência frequente);
- (4) comportamento marcadamente desorganizado ou catatónico;
- (5) sintomas negativos, isto é, embotamento afectivo, alolia ou avolição.

Nota. Só é necessário *um sintoma do Critério A* caso as ideias delirantes possuam caracter bizarro ou as alucinações consistam numa voz comentando o comportamento ou pensamento da pessoa ou duas ou mais vozes conversando entre elas.

B. *Disfunção social/ocupacional*: desde o início da perturbação e por um período significativo de tempo, uma ou mais áreas principais de funcionamento, tais como o trabalho, o relacionamento interpessoal ou o cuidado com o próprio, estão marcadamente abaixo do nível atingido antes do início (ou quando se inicia na infância ou na adolescência, a incapacidade para atingir o nível interpessoal, académico ou ocupacional esperado).

C. *Duração*: os sinais contínuos da perturbação persistem pelo menos durante seis meses. Neste período de seis meses deve estar incluído pelo menos um mês de sintomas (ou menos, se o tratamento tiver êxito) que preencham o Critério A (isto é, sintomas de fase activa) e podem estar incluídos períodos de sintomas prodrómicos ou residuais. Durante estes períodos prodrómicos ou residuais, os sinais da perturbação podem manifestar-se apenas por sintomas negativos, ou se estiverem presentes de forma atenuada dois ou mais dos sintomas enumerados no Critério A (por exemplo, crenças estranhas, experiências perceptivas pouco habituais).

D. *Exclusão de Perturbação Esquizoafectiva ou do Humor*: a Perturbação Esquizoafectiva ou a Perturbação do Humor com Características Psicóticas foram excluídas devido a: (1) não terem ocorrido simultaneamente com os sintomas de fase activa os Episódios de Depressão Major, Maníacos ou Mistos; ou (2) caso os episódios do humor tenham ocorrido durante os sintomas de fase activa, mas a sua duração total tenha sido mais curta do que a duração dos períodos activos e residuais.

E. *Exclusão de perturbações relacionadas com substâncias/estados físicos gerais*: a perturbação não é devida aos efeitos fisiológicos directos de uma substância (por exemplo, abuso de drogas ou medicamentos) ou a um estado físico geral.

F. *Relação com uma Perturbação Global do Desenvolvimento*: caso exista história de Perturbação Autística ou de outra Perturbação Global do Desenvolvimento, o diagnóstico adicional de Esquizofrenia só é realizado se estiverem presentes ideias delirantes ou alucinações proeminentes pelo período mínimo de um mês (ou menos, se tratadas com êxito).

*Classificação da evolução longitudinal* (só pode aplicar-se depois de ter decorrido pelo menos um ano a partir do início dos sintomas de fase activa):

- Episódica com Sintomas Residuais Interepisódicos (os episódios são definidos pela reemergência de sintomas psicóticos proeminentes); *especificar também se*: Com Sintomas Negativos Predominantes
- Episódica sem Sintomas Residuais Interepisódicos
- Contínua (os sintomas psicóticos dominantes estão presentes durante o período de observação); *especificar também se*: Com Sintomas Negativos Predominantes
- Episódio Isolado em Remissão Parcial. *Especificar também se*: Com Sintomas Negativos Predominantes
- Episódio Isolado em Remissão Completa
- Outro ou Quadro Sem Outra Especificação

Em ambos os sistemas de classificação, deverão ser excluídas as perturbações do humor, as perturbações esquizoafetivas, as psicoses tóxicas, sintomáticas ou orgânicas ou as relacionadas com as perturbações globais do desenvolvimento.

Os critérios de DSM-IV e ICD-10 foram concebidos com vista a atingir vários objetivos: facilitar um diagnóstico e instituição precoce de tratamento; identificar grupos de doentes com apresentação clínica e prognósticos semelhantes; definir categorias diagnósticas homogéneas, para possibilitar a investigação etiológica.

Existe uma semelhança evidente entre os subtipos dos dois sistemas de classificação, como se pode comparar pela observação dos Quadros 2 e 4.

**Quadro 4.** *Critérios diagnósticos para os subtipos de esquizofrenia da DSM –IV–TR (APA, 2002)*

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| (295.30) <b>Tipo paranoide</b>      | <p>A. Preocupação com uma ou mais ideias delirantes ou alucinações auditivas frequentes.</p> <p>B. Nenhum dos seguintes sintomas é dominante: discurso desorganizado, comportamento desorganizado ou catatónico, ou afeto embotado ou inapropriado.</p>   |
| (295.10) <b>Tipo desorganizado</b>  | <p>A. Todos os seguintes são dominantes.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Discurso desorganizado;</li> <li>(2) Comportamento desorganizado;</li> <li>(3) Afeto embotado ou inapropriado.</li> </ol> <p>B. Não se encontram critérios que preencham o tipo catatónico.</p>   |
| (295.20) <b>Tipo catatónico</b>     | <p>A. Quadro clínico dominado pelo menos por dois dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Imobilidade motora como a evidenciada por catalepsia (incluindo a flexibilidade cérea) ou estupor;</li> <li>(2) Atividade motora excessiva (aparentemente sem objetivo e não influenciada pelos estímulos externos);</li> <li>(3) Negativismo extremo (uma resistência a todas as instruções aparentemente sem motivo ou a manutenção de uma postura rígida contra todas as tentativas para ser mobilizado) ou mutismo;</li> <li>(4) Peculiaridades dos movimentos voluntários como os evidenciados pela postura (tomada de posturas voluntárias inapropriadas ou bizarras), movimentos estereotipados, maneirismos ou trejeitos dominantes;</li> <li>(5) Ecolalia ou ecopraxia.</li> </ol> |
| (295.90) <b>Tipo indiferenciado</b> | <p>Os sintomas que preenchem o critério A estão presentes, mas não são encontrados os critérios para os Tipos paranoide, desorganizado ou catatónico.</p>   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| (295.60) <b>Tipo residual</b> | A. Ausência de ideias delirantes dominantes, de alucinações, de discurso desorganizado, bem como ausência de comportamento marcadamente desorganizado ou catatónico.   |
|                               | B. Existe uma evidência constante da perturbações, traduzida pela presença de forma atenuada de sintomas negativos ou de dois ou mais sintomas presentes no critério A da esquizofrenia apresentados (por exemplo, crenças estranhas, experiências perceptuais estranhas). |

Clinicamente, a categorização das DSM-IV e CID-10 é instável no curso da patologia (Fenton & McGlashan, 1991a,b; Helmes & Landmark, 2003) e não discrimina os doentes quanto à resposta ao tratamento e prognóstico. Por outro lado, estes subtipos também não explicam a heterogeneidade na etiopatogenia da patologia (Fanous & Kendler, 2008; Jablensky, 2006; Peralta & Cuesta, 2007). Acresce ainda o facto de os subtipos de esquizofrenia considerados até recentemente evidenciarem uma reduzida utilidade clínica e investigacional, não definindo fenótipos úteis para a investigação genética (Jablensky, 2006).

O DSM-5, lançado na primeira metade de 2013, constitui um compromisso de melhoria e desenvolvimento, o que é desde logo indiciado pelo facto de utilizar um algarismo árabe para numeração, que se pretende que seja alterado logo que surjam dados investigacionais e científicos que permitam a sua evolução. Este sistema de classificação não é muito diferente do seu antecessor, conforme se pode verificar pelo quadro cinco, mas reflete uma tendência em considerar as patologias mentais como entidades situadas em *continuum* com a normalidade. Neste novo sistema de classificação, foram introduzidas duas alterações aos critérios A para esquizofrenia. A primeira alteração consiste na eliminação da atribuição especial aos delírios bizarros e às alucinações auditivas com as características advogadas por Kurt Schneider, o que conduz à exigência de que existam sempre dois sintomas pertencentes aos critérios A para a realização do diagnóstico. A segunda alteração diz respeito ao acréscimo de exigência na natureza dos critérios A para que se realize o diagnóstico, pois o sujeito terá que apresentar pelo menos um dos três sintomas seguintes: delírios, alucinações e discurso desorganizado. Comparativamente ao sistema anterior de classificação, o DSM-5 elimina os subtipos de esquizofrenia, justificando-se pela sua falta de estabilidade diagnóstica temporal e fraca validade e fiabilidade. Foi criada, antes, uma abordagem dimensional relativamente à gravidade dos sintomas, que aparece na secção III e que pretende retratar a heterogeneidade sintomática e a gravidade dos quadros clínicos.

**Quadro 5.** *Critérios diagnósticos de esquizofrenia (295.90) segundo a DSM –5 (APA, 2013)*

- A. Dois (ou mais) dos seguintes sintomas estão presentes durante um período de tempo significativo durante um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um destes terá que ser (1); (2) ou (3):
- (1) Delírios;
  - (2) Alucinações;
  - (3) Discurso desorganizado (por exemplo, incoerência ou descarrilamento frequentes);
  - (4) Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico;
  - (5) Sintomas negativos (por exemplo, avoiação ou expressão emocional diminuída).
- B. Durante um período de tempo significativo desde o início da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas major, tais como o trabalho, as relações interpessoais, o autocuidado situa-se marcadamente abaixo do nível atingido previamente ao início da patologia (ou quando o início se verifica na infância ou adolescência, existe uma incapacidade para atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, académico ou ocupacional)
- C. Os sinais contínuos da perturbação persistem durante pelo menos seis meses. Este período de seis meses deverá incluir pelo menos um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) enquadráveis no critério A (isto é, sintomas ativos) e pode incluir períodos de sintomas prodrómicos ou residuais. Durante os períodos prodrómicos ou residuais os sinais da perturbação poderão manifestar-se apenas por sintomas negativos ou por um ou mais sintomas presentes no critério A de uma forma atenuada (por exemplo, crenças bizarras, experiências perceptuais inusuais).
- D. A perturbação esquizoafetiva, a perturbação bipolar e a perturbação depressiva com sintomas psicóticos foram excluídas porque: 1. Nenhum episódio depressivo major ou maníaco ocorreram concorrentemente com os sintomas de fase ativa; 2. Se os episódios de humor decorreram durante a fase dos sintomas, estiveram presentes numa pequena parte da duração total dos períodos ativo e residual da patologia.
- E. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, uma droga de abuso, uma medicação) ou a uma outra condição médica.
- F. Se existe uma história de perturbação do espectro do autismo ou uma perturbação da comunicação com início na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado apenas se existirem alucinações ou delírio proeminentes, para além dos outros sintomas necessários para o diagnóstico da esquizofrenia, estando também presentes durante pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Especificar (após um ano de duração da patologia e se não estiverem em contradição com os critérios diagnósticos):

- Primeiro episódio, atualmente agudo;
- Primeiro episódio, atualmente em remissão parcial;
- Primeiro episódio, atualmente em remissão total;
- Múltiplos episódios, atualmente agudo;
- Múltiplos episódios, atualmente em remissão parcial;
- Múltiplos episódios, atualmente em remissão total;
- Contínua;
- Inespecificada;

Especificar se associada à catatonía.

Uma das críticas mais oportunas e frequentes à utilização destes sistemas de classificação é a de que a visão reducionista dos critérios de diagnóstico poderá ser

entendida como a descrição da patologia, limitando a sensibilidade do clínico na observação do doente.

Por outro lado, existem poucas evidências que suportem as definições operacionais dos atuais sistemas de classificação como um verdadeiro construto da esquizofrenia (Tsuang, Stone & Faraone, 2000). Se a descrição da patologia nestes sistemas poderá estar demasiado simplificada, não refletindo a verdadeira heterogeneidade clínica, também os critérios de inclusão, exclusão e temporais são arbitrários, não se fundamentando em qualquer paradigma (Peralta & Cuesta, 2003) e colocando por vezes em dúvida os limites entre a normalidade e o patológico.

Alguns fatores, nomeadamente o aparecimento de novos dados investigacionais e o aparecimento de novos tratamentos, têm vindo a influenciar a ocorrência de mudanças na conceptualização da esquizofrenia ao longo deste século. Nesse sentido, tem vindo a ser realizado um investimento marcado no estudo dos substratos neuronais, da história familiar, dos fatores de risco ambientais, dos biomarcadores, dos fatores temperamentais, dos sintomas, das comorbilidades, dos fatores de processamento cognitivo e emocional, e outros, no sentido de melhor se delimitar este conjunto de entidades patológicas. Esta visão reflete o forte desejo de integração de dados genéticos e neurobiológicos na definição de esquizofrenia nos sistemas de classificação vindouros.

Neste sentido, McGorry e colaboradores (McGorry, Hickie, Yung, Pantelis & Jackson, 2006), que defendem que a junção de critérios clínicos, imagiológicos e dados neurobiológicos é fundamental para a correta realização do diagnóstico, têm vindo a desenvolver um sistema de estadiamento das perturbações psicóticas, nos estádios I, II, III, IV. Segundo este autor, no estágio 0 (zero) haveria um grau variado de probabilidade de desenvolver esquizofrenia, correspondendo, assim, ao estágio pré mórbido; no estágio I (um) ocorreriam os prodromos, estando estes subdivididos em Ia, quando existissem alguns fatores de risco expressos clinicamente, e Ib, quando se assistisse à manifestação de alguns sintomas psicóticos, mesmo abaixo de um limiar considerado; no estágio II, verificar-se-ia a ocorrência prévia de pelo menos um episódio psicótico franco, mas sem deterioração cognitiva; no estágio III, assistir-se-ia ao aparecimento de défices nas fases inter-episódicas dos surtos; e, no estágio IV, existiria uma deterioração substancial.

Uma outra abordagem foi proposta por Owen, Craddock e Jablensky (2007), na sua teoria da desconstrução genética da psicose. Estes autores consideram que alguns

genes que surgem de forma sobreposta, como por exemplo o DISC1 e o NRG1, contribuem para o risco de desenvolvimento da patologia psicótica, afetiva e não afetiva, enquanto outros contribuirão mais para os fenótipos ligados às perturbações do humor e ainda outros às esquizofrenias. Esta abordagem coloca mais uma vez as perturbações psicóticas em *continuum*, o que dificulta a resolução do problema dos limites fenotípicos entre esquizofrenia, perturbação afetiva bipolar e outras perturbações. Alguns estudos apontam, aliás, para a existência de uma predisposição genética partilhada entre estas duas patologias (Owen, Craddock & Jablensky, 2007).

Outro investigador que tem vindo a refletir nas questões nosológicas da esquizofrenia é van Os (2010; Linscott & van Os 2010). Este autor defende que os sintomas psicóticos existem em *continuum* na experiência humana, desde expressões subclínicas até às perturbações psicóticas mais floridas, sendo expressos tipicamente na adolescência e início da vida adulta, como fenómenos transitórios na maioria dos casos. Para este psiquiatra, o fenótipo natural da psicose é dimensional, com sintomas distribuídos por domínios variados, tais como positivos, negativos, desorganizacionais, depressivos, maníacos e neurocognitivos.

Neste contexto, defende o abandono da atual designação, altamente estigmatizante para doentes e familiares, que apela à ideia de “mente dividida” e propõe o conceito de “*síndrome saliente*”, o qual, dependendo das combinações dimensionais mais proeminentes da psicopatologia, se poderia categorizar em síndrome com expressão afetiva, síndrome com expressão desenvolvimental ou sem outra especificação. Kapur e Seeman (2001) e as suas investigações na área da transmissão dopaminérgica têm vindo a enriquecer esta nova abordagem da esquizofrenia.

Outros investigadores proeminentes têm vindo a focalizar a sua atenção na explicação e na localização dos sintomas específicos da esquizofrenia, no sentido de obter um melhor conhecimento dos mecanismos cognitivos subjacentes. Exemplos incontornáveis incluem Frith (1992) e a sua teoria da incapacidade nas “metarrepresentações”, os estudos acerca da memória de trabalho de Goldman-Rakic (1994) e o conceito de “dismetria cognitiva” de Andreasen e colaboradores (1996). De referir também os trabalhos de Braff (1993), Swerdlow e Geyer (1993), e de Freedman e colaboradores (Freedman, Waldo, Bickford-Wimer & Nagamoto, 1991) na abordagem do processamento cognitivo.

Os avanços significativos nas áreas da neuroimagem têm contribuído também para um conhecimento mais efetivo nesta área, pois com as técnicas atuais tem sido



possível a realização do mapeamento de diferentes regiões anatómicas e suas interligações com uma resolução milimétrica. Assim, um número significativo de estudos teóricos e empíricos conceptualiza o funcionamento cerebral como um conjunto de redes com uma arquitetura e funcionalidade complexas, cuja descrição compreensiva permite a definição da conectividade cerebral estrutural (conexões anatómicas que ligam os elementos neuronais, também denominadas conectoma humano) e das influências que cada sistema neuronal pode exercer sobre os outros (Birbaum & Weinberger, 2013).

Subsequentemente, a correlação temporal entre as regiões cerebrais emergiu como uma métrica útil e foi denominada “conectividade funcional”. A conectividade funcional descreve padrões estatísticos de interações dinâmicas entre as regiões. A partir desta medida, desenvolveu-se um processo matemático ainda mais sofisticado de representar e analisar as redes neuronais, tentando discernir as inferências causais entre elas, ou seja, a conectividade efetiva (Meyer-Lindenberg & Bullmore, 2011).

As alterações estruturais formatam a dinâmica das redes neuronais, quer seja entendida como padrão de conectividade funcional ou efetiva. A literatura nesta área indica que na esquizofrenia se verifica quer uma conectividade aumentada, quer uma conectividade diminuída, dependendo do sistema em estudo e do estado cognitivo dos indivíduos. Contrariamente à hipótese inicial de uma disrupção uniforme da conectividade, ou “desconectividade”, atualmente acredita-se que as interações entre as várias regiões cerebrais na esquizofrenia se encontram perturbadas, mas de um modo diferenciado, quer regional, quer funcionalmente, ou seja, existe uma perturbação da integração da informação entre zonas cerebrais (Meyer-Lindenberg & Bullmore, 2011).

Com o conhecimento progressivamente mais aprofundado nesta área, e sobretudo com os estudos moleculares, surgiram ainda fortes evidências de que na base deste fenómeno se encontra uma plasticidade sinática diminuída, o que afetaria a expressão de proteínas nas vesículas pré-sinápticas, nomeadamente a sinaptofisina e a sinapsina (Schmitt, Reich-Erkelenz, Gebicke-Härter & Falkai, 2012). A conceptualização da esquizofrenia como doença sinática tem levado ao desenho de estudos progressivamente mais sofisticados no sentido de permitir a sua melhor compreensão.

O avanço na investigação da esquizofrenia tem sido incomensurável e parece evidente que a esquizofrenia não é uma doença unitária. Diversos processos patofisiológicos e etiológicos mostram relevância para o seu aparecimento e é quase

certo que o atual construto englobe mais do que uma doença. Daí também a grande dificuldade em encontrar paradigmas alternativos.

Entretanto, existem algumas vantagens na manutenção dos atuais conceitos e sistemas de classificação.

Apesar das questões ligadas ao estigma que a denominação atual acarreta e que terá levado à substituição no Japão pelo conceito de “perturbação da integração”, ou de “perturbação da desregulação da dopamina”, e “perturbação da integração neuro-emocional” por outros autores, o abandono deste termo tendo por base apenas questões semânticas e mantendo o mesmo construto teórico, não irá acrescentar nada à investigação vigente (Lieberman & First, 2007).

O construto atual permite-nos distinguir um perfil clínico de uma perturbação psicótica com atingimento cognitivo, curso crónico e remissões incompletas manifestando-se através de um conjunto de sintomas cognitivos, positivos, negativos, motores e do humor.

Os critérios utilizados no diagnóstico de esquizofrenia parecem estabelecer uma entidade diagnóstica válida. Assim, o diagnóstico é dos mais estáveis independentemente da população estudada (Peralta & Cuesta, 2003) e dos critérios utilizados (Tandon et al., 2009) e o construto atual da esquizofrenia é similar nos vários locais do mundo, tendo demonstrado uma elevada fiabilidade diagnóstica comparativamente a outros diagnósticos psiquiátricos (Jakobsen, Frederiksen, Parnas & Werge, 2006). Deste modo, o construto atual transmite informação útil para doentes, familiares e investigadores em todo o mundo (Tandon & Maj, 2008).

Não sendo um construto patológico unitário, até à data não parece existir uma melhor alternativa conceptual, pelo que aparentemente ainda não chegou o momento de abolir o conceito da esquizofrenia, tal como é conhecido atualmente (Tandon & Maj, 2008).

Em suma, o construto da esquizofrenia define até ao momento um perfil clínico, de uma patologia psicótica crónica, com défices cognitivos associados, que habitualmente responde aos fármacos antipsicóticos. Associa-se a uma diminuição da esperança de vida dos seus portadores, a défices significativos ao nível social e vocacional, mas a extrema variabilidade de sintomas e de cursos e prognósticos deverá criar oportunidades no sentido de definir várias doenças (Silveira, Marques-Teixeira & Bastos-Leite, 2012). Estas, no atual estado do conhecimento, não são individualizáveis,

mas é necessário desconstruir a esquizofrenia em várias entidades com validade biológica e diagnóstica.

O estudo da fenomenologia clínica em relação a perturbações funcionais específicas do cérebro tem vindo também a tornar-se mais acessível, podendo, no futuro, a psicopatologia funcional dar uma contribuição marcante na presente nosologia.

O trabalho mais premente continua a ser, pelas razões acima invocadas, a discriminação dos fenótipos da esquizofrenia.

## **2. Contribuições da Epidemiologia**

Nos últimos anos, tem havido um progresso significativo na obtenção de dados relativos à epidemiologia descritiva e à história natural da esquizofrenia, pelo que se tem vindo a aprofundar os conhecimentos e a reconsiderar alguns mitos a respeito desta patologia. De forma semelhante a outras áreas de estudo, também esta tem sido uma fonte de heterogeneidade nesta patologia.

Trata-se de uma perturbação mental comum, com uma prevalência global ao longo da vida de aproximadamente um por cento (0.72 na revisão sistemática de Saha e colaboradores – Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005) e uma incidência de 0.2 - 0.5/1000 indivíduos por ano (Jablensky, 2000). Numa revisão sistemática da literatura a respeito deste assunto, tendo por base 147 estudos realizados em 33 países, reportaram-se incidências que variaram entre 0.43 e 0.70 por mil habitantes (McGrath et al., 2004). Estas variações não podem ser explicadas apenas tendo em consideração questões metodológicas (Cantor-Graae & Selten, 2005; March et al., 2008; McGrath et al., 2004; Menezes, 2009).

A prevalência da esquizofrenia varia nas diversas culturas e etnias. Têm sido reportadas taxas elevadas de esquizofrenia em isolados populacionais, tais como uma área da Suécia do Norte (Böök, Wetterberg & Modrzewska, 1978) e zonas da Finlândia (Arajärvi et al., 2005; Hovatta et al., 1999); taxas elevadas foram também reportadas nas ilhas Palau, no Pacífico (Myles-Worsley et al., 1999; e no Cáucaso do Norte (Bulayeva et al., 2005). No extremo oposto, a ausência virtual da esquizofrenia foi observada numa comunidade endogâmica no Dakota do Sul, que praticamente se fechou ao mundo exterior (Eaton & Weil, 1955 e Nimgaonkar et al., 2000, cit. in Jablensky, Kirkbride & Jones, 2011).

Os estudos levados a cabo em contextos urbanos também evidenciaram a existência de taxas mais elevadas comparativamente aos contextos rurais e valores mais elevados entre populações migrantes comparativamente às nativas, com um risco relativo de 4.6 (McGrath et al., 2004). O aumento da incidência da esquizofrenia nas populações migrantes, comparativamente às nativas, tem sido um dos factos melhor investigados na epidemiologia da esquizofrenia (Leão et al., 2006; Menezes, 2009), tendo a revisão sistemática realizada por Cantor-Graae e Selten (2005) demonstrado que o risco relativo dos migrantes de primeira e segunda geração seria 2.9 vezes superior à das populações nativas.

A existência de variações na incidência das psicoses e da esquizofrenia, em particular no interior de um mesmo país, também tem sido reportado em variados estudos. O interesse na distribuição espacial da esquizofrenia e a possível influência do ambiente urbano data do início do século XX com o trabalho clássico de Faris e Dunham (1939), na distribuição das psicoses na cidade de Chicago. Estes autores descreveram uma associação entre as áreas urbanas interiores e mais pobres e maiores taxas de admissão hospitalar com o diagnóstico de esquizofrenia (Jablensky, Kirkbride & Jones, 2011).

Krabbendam e van Os (2005) realizaram um estudo de meta-análise com base em outros dez levados a cabo a nível europeu, tendo verificado que o risco de desenvolvimento de esquizofrenia nas áreas urbanas era duas vezes superior ao risco nas áreas rurais. Os autores julgaram importante considerar mecanismos resultantes da interação genes-ambiente na explicação deste fenómeno.

March e colegas (2008), também com um trabalho de meta-análise realizado em países desenvolvidos, verificaram que a urbanicidade estava associada ao aumento do risco em duas vezes da incidência da esquizofrenia, comparativamente a áreas rurais ou menos urbanizadas. Pedersen e Mortensen (2001), por seu turno, evidenciaram que quanto maior a exposição à residência urbana a partir do nascimento, maior o risco de desenvolvimento de patologia psicótica.

A dificuldade que se coloca na interpretação destes dados é a identificação dos processos biológicos plausíveis associados à residência urbana. Vários fatores, desde a presença de animais domésticos nas casas, até diferenças na taxa de ocupação das casas têm sido implicados (Torrey & Yolken, 1995; 1998; van Os, Krabbendam, Myin-Germeys & Delespaul, 2005).

O estudo seminal de McGrath e colaboradores (2004) permitiu ainda concluir que não existe uma associação entre a situação económica do país e a incidência da patologia, mas antes que as taxas mais elevadas de esquizofrenia se situam nos países localizados em latitudes mais elevadas.

Portanto, o axioma da incidência uniforme e universal da esquizofrenia não pode ser mantido à luz das atuais evidências (Menezes, 2009), pois o aparecimento desta grave patologia mental não segue um padrão homogéneo.

No estudo clássico de Ciompi (1980), sensivelmente 50 % dos casos surgia de modo agudo, enquanto os restantes apresentavam um longo pródromo. Häfner e colegas (Häfner, Löffler, Maurer, Hambrecht & an der Heiden, 1999) verificaram que o início dos sintomas negativos tendia a ocorrer cinco anos mais cedo que os sintomas psicóticos floridos, estando estes mais próximos do momento da hospitalização.

Tanto Eaton e colaboradores (Eaton, Thara, Federman, Melton & Liang, 1995) como Mason e colegas (Mason, Harrison, Glazebrook, Medley & Croudace, 1996) verificaram que os sintomas positivos tendem a permanecer estáveis após os primeiros anos da doença. O quadro deficitário (sintomas negativos primários) progride durante os primeiros anos da doença (Fenton & McGlasham, 1994), tornando-se estável após os primeiros dois anos (Eaton et al., 1995). Contudo, segundo outros autores (McGlasham, 1998), a deterioração funcional parece ocorrer sobretudo nos primeiros cinco anos após o início da psicose. Mason e colegas (1996) reportaram, no entanto, que o ajustamento social se deteriorava no primeiro ano da doença, permanecendo relativamente estável nos anos seguintes. Contudo, os fatores que poderão contribuir para esta deterioração funcional ainda não estão bem esclarecidos, havendo uma contribuição significativa do desempenho cognitivo.

O funcionamento neurocognitivo parece permanecer estável após o primeiro episódio psicótico, não havendo um declínio do funcionamento relacionado com a idade, à exceção dos doentes cronicamente institucionalizados.

O início da patologia ocorre mais frequentemente no adulto jovem, mas pode ocorrer em qualquer grupo etário, se bem que de forma menos comum. Nem as formas de início na infância, antes dos 12 anos, nem as formas de início mais tardio, após os 50 anos, evidenciam quaisquer características clínicas ou estão associadas a quaisquer fator de risco diferenciador relativamente às esquizofrenias que surgem no adulto jovem (Nicolson & Rapoport, 1999; Palmer, McClure & Jeste, 2001).

Esta patologia exhibe algumas diferenças de género na sua expressão: a idade de início difere em função do sexo, com os homens a apresentarem tendencialmente um início mais precoce (Munk-Jorgensen, 1987). O pico de incidência para homens e mulheres ocorre entre os 15 e os 24 anos, sendo mais marcado para o sexo masculino, enquanto as mulheres têm um segundo pico entre os 55 e os 64 anos.

Sabe-se hoje que o *ratio* entre os géneros feminino e masculino situa-se em 1:4 (McGrath, 2004; Aleman, Kahn & Selten, 2003), com um excesso de casos ocorrendo no sexo masculino, o que coloca por terra outro mito, considerado durante bastante tempo nesta área, de que haveria uma distribuição igualitária entre os géneros.

Foram descritas ainda algumas outras diferenças: as mulheres apresentam melhor ajustamento pré-mórbido, apresentam menos frequentemente anomalias cerebrais e teriam um curso mais benigno da patologia, com permanências mais curtas a nível hospitalar, com menor grau de incapacidade funcional e maiores taxas de sobrevivência, o que estaria de acordo com o normal dimorfismo sexual cerebral no desenvolvimento cerebral e com o papel protetor dos estrogénios (Häfner, 2003; Kulkarni et al., 2008).

De uma forma geral, o curso da esquizofrenia, do pródromo até mais tardiamente, é influenciado por variáveis sociais, incluindo posição socioeconómica e estado civil (Agerbo, Byrne, Eaton & Mortensen, 2004). O risco relativo de se encontrar solteiro, comparativamente aos indivíduos sem esquizofrenia, é maior no momento da admissão, mantendo-se elevado décadas após este acontecimento. Este efeito é maior no sexo masculino, possivelmente porque a idade de início da patologia é inferior e tende a ocorrer durante os anos em que a probabilidade de ocorrerem os casamentos é maior (Messias, Chen, & Eaton, 2007).

Do mesmo modo, os indivíduos a quem foi diagnosticado esquizofrenia estão mais provavelmente desempregados (quando comparados com a respetiva faixa etária/género) muitos anos antes da realização do diagnóstico e mantêm essa situação muitos anos depois (Messias, Chen, & Eaton, 2007). Apesar de existir uma vasta literatura sobre a relação entre o estatuto socioeconómico baixo e o risco de esquizofrenia (Dohrenwerd et al., 1992), parece que esta associação resulta do efeito insidioso da doença no indivíduo, comprometendo a sua entrada no mercado de trabalho e uma eventual ascensão social. O fator má adesão terapêutica, extremamente comum nesta patologia, parece concorrer para o agravamento da disfuncionalidade global dos indivíduos (Ascher-Svanum et al., 2006). Estudos provenientes da Escandinávia

sugerem, pelo contrário, que os pais de pessoas com esquizofrenia provêm mais provavelmente de classes sociais mais elevadas (Byrne et al., 2004).

Não existem, até à data, fatores fiáveis preditores do prognóstico a longo prazo ou de tratamento e os estudos relativos às fases iniciais da doença são escassos (Emsley et al., 2007). Aparentemente, os sintomas negativos e o início gradual estão associados a pior prognóstico em amostras de doentes pós primeiro surto de esquizofrenia (Ram, Bromet, Eaton, Pato & Schwartz, 1992). As taxas de recaída aproximam-se de 75% após um ano de descontinuação de tratamento depois da remissão inicial dos sintomas (Kane, 1996).

A recuperação completa é incomum (Lauronen et al., 2005) e a disfuncionalidade social e vocacional significativas. O impacto francamente negativo que esta patologia evidencia a nível pessoal, social e económico, leva a considerá-la uma das causas mais frequentes de incapacidade crónica (Murray & Lopez, 1997).

No entanto, a patologia não afeta apenas a saúde mental dos seus portadores. Na realidade, estes indivíduos morrem 12 a 15 anos antes da população em geral, tendo esta diferença aumentado nos últimos anos (Saha, Chant & McGrath, 2007).

Está bem descrita a existência de uma morbilidade médica significativa, associada quer a uma predisposição constitucional, quer aos efeitos secundários dos fármacos antipsicóticos, bem como a estilos de vida adotados por estes doentes (Goff et al., 2005). As doenças cardiovasculares contribuem para um excesso de mortalidade, estando associadas ao desenvolvimento da síndrome metabólica, também bastante frequente entre estes doentes, assim como às doenças respiratórias e infecciosas (Goff et al., 2005).

As elevadas taxas de mortalidade dependem ainda dos elevados consumos de tabaco e de substâncias ilícitas que se verificam nestes doentes (Bartels, Drake & McHugo, 1992; Cantor-Graae, Nordstrom & McNeil, 2001).

A mortalidade associada a suicídio é também significativa (Barak, Knobler & Aizenberg, 2004; Caldwell & Gottesman, 1990; de Hert, McKenzie & Peuskens, 2001; Hawton, Sutton, Haw, Sinclair & Deeks, 2005; Healy et al., 2006) havendo um pico (entre cinco a dez por cento) na ocorrência deste evento nos primeiros anos da doença (Bromet, Naz, Fochtmann, Carlson & Tanenberg-Karant, 2005). A morbilidade médica e o suicídio contribuem em conjunto para uma taxa de mortalidade ajustada para a idade que é duas a três vezes superior à expectável (Goff et al., 2005; Tsuang & Woolson, 1977).

Os trabalhos na área da epidemiologia têm vindo a revelar a existência de um conjunto alargado de outros fatores de risco, os quais, não podendo ser considerados de natureza causal, influenciam a probabilidade de ocorrência da patologia, podendo constituir fatores modificáveis e contribuir para uma melhor compreensão da etiologia da esquizofrenia.

Apesar da contribuição da genética constituir um fator incontornável, a relação entre genótipo e fenótipo na esquizofrenia deverá ser mediado por vias complexas de interação entre genes e fatores ambientais, com contribuições variáveis (van Os, Rutten & Poulton, 2009). Por exemplo, é do conhecimento geral que os indivíduos que sofrem de esquizofrenia, quer do hemisfério norte, quer do hemisfério sul, nascem com maior incidência no Inverno. O risco relativo é pequeno – na ordem de um aumento de 10 % – para aqueles que nascem no Inverno comparativamente àqueles nascidos durante o Verão, mas foi replicado inúmeras vezes (Davies, Welham, Chant, Fuller-Torrey & McGrath, 2003; Torrey, Miller, Rawlings & Yolken, 1997).

Uma explicação possível é que, no segundo trimestre da gravidez, quando ocorre o maior número de infeções por vírus *influenzae* nas mães, aumente o risco de esquizofrenia no descendente; aliás, uma série de estudos indicam que as pessoas cujas mães tiveram infeções pelo vírus *influenzae* no segundo trimestre da gravidez apresentam um risco acrescido de desenvolvimento da esquizofrenia (Brown et al., 2004; Mednick, Machon, Huttunen & Bonett, 1988; Munk-Jorgensen & Ewald, 2004).

Outros estudos sugerem que a infeção por agentes patogénicos como o toxoplasma *gondii* (Torrey & Yorken, 2003), o vírus da rubéola (Brown et al., 2001), e o vírus herpes *simplex* (Buka et al., 2001) estão associados a um maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia nos filhos de mães afetadas durante a gravidez. A variedade de infeções maternas que podem ser associadas ao desenvolvimento da esquizofrenia indica que os mecanismos patogénicos serão comuns ou pelo menos convergentes num processo que envolve a resposta imunológica materna, hipótese para a qual contribuem alguns dados obtidos a partir de estudos *post mortem* de cérebros de pessoas com esquizofrenia (Arion, Unger, Lewis, Levitt & Mirnics, 2007) e ainda achados de desregulação imunológica nos indivíduos vivos (Sperner-Unterweger, 2005).

Outros fatores descritos incluem a incompatibilidade do fator *rhesus* (Palmer et al., 2008), incompatibilidade ABO (Insel, Brown, Bresnahan, Schaefer & Susser, 2005), níveis maternos de homocisteína (Brown et al., 2007), *stress* materno grave durante a



gravidez (Khashan et al., 2008), deficiências nutricionais variadas (St. Clair et al., 2005; Susser & Lin, 1992; Xu et al., 2009), prematuridade extrema, hipoxia (Cannon, Yolken, Buka & Fuller, 2008; Nicodemus et al., 2010) e isquemia (Dalman, Allebeck, Cullberg, Grunewald & Köster, 1999; Isohanni, Murray, Jokelainen, Croudace & Jones, 2004; Zornberg, Buka & Tsuang, 2000) e idade paterna avançada (Saha et al., 2009).

No seu conjunto, várias meta-análises (Geddes et al., 1999; Verdoux, Van Os, Sham, Jones, Gilvarry & Murray, 1997) têm vindo a reportar um risco relativo duas vezes superior de desenvolvimento da esquizofrenia nos indivíduos com história de uma ou mais complicações ao nascimento, parecendo ser o fator hipoxia aquele com maior preponderância neste risco.

A associação entre idade parental avançada e maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia tem vindo a receber maior atenção ultimamente. Vários estudos epidemiológicos na Dinamarca, Israel, Suécia e Estados Unidos providenciaram fortes evidências sobre o papel da idade paterna no desenvolvimento da esquizofrenia (Aleman, Kahn, & Selten, 2003; Brown et al., 2002; Byrne, Agerbo, Ewald, Eaton & Mortensen, 2003; Dalman & Allebeck, 2002; Malaspina et al., 2001; Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg & Lewis, 2003). O estudo israelita permitiu verificar que o risco de desenvolvimento da esquizofrenia aumentava monotonamente em cada grupo quinquenal, com um risco relativo máximo de 2.96 no grupo de pais com 55 e mais anos em relação ao grupo de pais com idades compreendidas entre os 20 e os 24 anos (Malaspina et al., 2001). Os estudos sugerem ainda que o risco aumentado de desenvolvimento da esquizofrenia relacionada com a idade paterna parece significativo apenas entre os indivíduos sem história familiar de esquizofrenia, o que poderá indiciar a importância de mutações *de novo* acumuladas no esperma (Sipos et al., 2004).

Por outro lado, também existe uma vasta literatura que reporta a ocorrência de atraso no atingimento de alguns marcos desenvolvimentais cognitivos e motores durante a infância, já observáveis aos seis meses de idade (Weinberger & Marengo, 2003). A nível populacional, estes dados indicam que os problemas ao nível da maturação cerebral são sinais pré-clínicos em indivíduos que evidenciam um maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia, refletindo a existência de um processo causal em marcha (Weinberger & Marengo, 2003).

Assim, vários estudos indicam consistentemente que as crianças em risco genético acrescido de desenvolverem esquizofrenia, apresentam problemas neurocognitivos e comportamentais (Cannon et al., 2002; Erlenmeyer-Kimling et al.,

2000; Fish, Marcus, Hans, Auerbach & Perdue, 1992). Segundo Jones e colaboradores (Jones, Rodgers, Murray & Marmot, 1994), as crianças pré esquizofrénicas apresentam com maior frequência problemas educacionais e de linguagem, ansiedade social e preferência por atividades solitárias.

Cannon e colegas (2000) verificaram que os indivíduos que apresentavam mais tarde esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva e respetivos irmãos não afetados exibiram maiores défices em testes cognitivos quando foram avaliados aos quatro e aos sete anos, comparativamente aos controlos sem patologia psiquiátrica. Asarnow e colaboradores (2002) demonstraram ainda que alguns défices neurocognitivos similares têm sido encontrados em crianças e adultos sem esquizofrenia, mas com elevado risco familiar de desenvolvimento da patologia. Défices no desenvolvimento motor e cognitivo entre crianças que mais tarde desenvolveriam esquizofrenia foram reportados em trabalhos relativos a amostras geograficamente variadas (Cannon et al., 2002; Isohanni et al., 2006; Osler, Lawlor & Nordentoft, 2007).

Outro aspeto bem estudado é o da ocorrência de enurese noturna. Hyde e colaboradores (2008) reportaram uma frequência três vezes superior de ocorrência de enurese noturna durante a infância nos indivíduos adultos com esquizofrenia, comparativamente a controlos saudáveis. Os mesmos autores relacionaram a ocorrência de reduções volumétricas no córtex medial pré-frontal nos doentes com este antecedente.

Contudo, talvez o antecedente neurodesenvolvimental melhor estudado na esquizofrenia seja o Q.I. pré-mórbido, sendo uma das relações mais robustas enquanto fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia. Vários investigadores demonstraram uma relação consistente entre o baixo Q.I. e o desenvolvimento posterior de esquizofrenia (Caspi et al., 2003; David et al., 1997; Gunnell, Harrison, Rasmussen, Fouskakis & Tynelius, 2002; Morgan, Leonard, Bourke & Jablensky, 2008; Reichenberg et al., 2002; Zammit et al., 2004). De acordo com MacCabe e colegas (2008), um desempenho deficitário a nível escolar estaria associado a um risco quatro vezes acrescido de desenvolver esquizofrenia, independentemente do nível educacional dos pais, do estatuto sócio-económico, do baixo peso ou da ocorrência de hipoxia ao nascimento ou ainda de pertencerem a populações migrantes.

Reichenberg e colaboradores (2010) exploraram também a questão da estabilidade do défice cognitivo e verificaram que, efetivamente, estes défices do Q.I.

eram estáveis, não sofrendo alterações significativas após a expressão clínica da patologia.

Outro fator de risco bastante robusto que os estudos epidemiológicos têm posto em evidência diz respeito ao abuso de substâncias, em especial de canábis (D'Souza, Sewell & Ranganathan, 2009; Fergusson, Poulton, Smith & Boden, 2006; Green, Young & Kavanagh, 2005). A maior parte dos adolescentes que abusam da canábis não desenvolvem esquizofrenia, pelo que o risco parece ser influenciado pela quantidade, duração do consumo, tipo e potência da substância (Di Forti et al., 2009). No entanto, vários estudos caso-controlo mostram que há uma maior probabilidade das pessoas com esquizofrenia terem usado ou estarem a usar canábis (Hall & Degenhardt, 2000). Por outro lado, segundo dados de vários autores (Arseneault, Cannon, Poulton, Murray, Caspi, Moffitt, 2002; Arseneault, Cannon, Witton, Murray, 2004; van Os et al., 2002; Weiser et al., 2003; Zammit et al., 2002), o risco de desenvolvimento de esquizofrenia é dois a 25% vezes maior em indivíduos que consomem canábis.

Uma das explicações é que a canábis precipite a esquizofrenia (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto & Munk-Jørgensen, 2005; Barnes, Mutsatsa, Hutton, Watt & Joyce, 2006; Caspi et al., 2005; Degenhardt & Hall, 2006; Henquet, Murray, Linszen & van Os, 2005; Veen et al., 2004). No entanto, todas as investigações vão no sentido de afirmarem que a canábis não será fator suficiente nem necessário ao aparecimento desta patologia (Arseneault et al., 2004), à semelhança de todos os fatores de risco descritos em associação à esquizofrenia.

De acordo com Arseneault e colegas (2002), o risco de desenvolvimento da esquizofrenia poderá ser maior com o início mais precoce dos consumos, porque a canábis poderá interferir no neurodesenvolvimento normal. O risco aumentado de desenvolver esquizofrenia com o consumo de canábis poderá depender também da vulnerabilidade genética subjacente (Caspi et al., 2005). Estes autores verificaram que o risco de desenvolvimento da esquizofrenia associado ao consumo da canábis era modificado em função da presença ou ausência do alelo valina no polimorfismo Val 158 Met do gene COMT. Os indivíduos com o alelo Val (alta atividade do gene) apresentavam maior probabilidade de desenvolverem a patologia, com o efeito mais marcado naqueles que tinham começado os consumos mais precocemente, enquanto este efeito não se verificava para os homozigotos para o alelo Met (de baixa atividade). Os indivíduos heterozigotos, por seu turno, apresentavam risco intermédio. O gene COMT desempenha um papel significativo na regulação da atividade dopaminérgica no

cortex pré-frontal, nomeadamente no dorsolateral, motivo pelo qual poderá influenciar o aparecimento dos sintomas psicóticos positivos (Egan et al., 2001; Tunbridge, Lane & Harrison, 2007). Outros mecanismos de ação da canábis que influenciam o surgimento da esquizofrenia ainda não se encontram bem delineados.

As complicações que surgem do consumo desta substância em populações clínicas são consideráveis e justificam a necessidade de intervenções preventivas e amplas no intuito de informar e contribuir para a diminuição deste tipo de consumo.

Percebe-se que nenhum fator ambiental isolado poderá ter efeitos *major* ao nível da incidência desta complexa patologia, continuando esta a ser extremamente incapacitante, com o prognóstico mais reservado no âmbito da Psiquiatria.

O estudo na área destes fatores de risco tem contribuído para a consolidação daquela que é a teoria mais consistente relativa à etiologia da esquizofrenia. A complementaridade entre as investigações genéticas e epidemiológicas na revelação da natureza subjacente às interações gene e ambiente contribuirão no futuro para a melhor compreensão da essência etiológica e evolutiva da esquizofrenia.

### **3. A teoria neurodesenvolvimental: incursões etiológicas**

No âmbito da investigação na esquizofrenia, é difícil encontrar uma estrutura teórica que se tenha desenvolvido tanto ao longo das últimas décadas, como é o caso da teoria neurodesenvolvimental.

Pode considerar-se que a ideia se encontrava subjacente às concepções de Kraepelin e Bleuler, os quais chamaram a atenção para o aparecimento de sinais neurológicos e comportamentais durante a infância nos doentes com esquizofrenia. No entanto, durante a maior parte do século XX, a visão predominante entre investigadores e psiquiatras seria a de que a esquizofrenia ocorreria no início da vida adulta, como consequência de algo que se alteraria no cérebro dos indivíduos naquela fase.

Nos anos 80, ocorreu uma mudança paradigmática nesta visão, com o aparecimento da teoria neurodesenvolvimental da esquizofrenia a qual, mais do que uma moldura conceptual, permite a compreensão de diversos aspetos da patogénese e do curso da doença.

Esta teoria propõe que o risco de desenvolvimento da esquizofrenia se deve fundamentalmente à contribuição de acontecimentos disruptivos que ocorrem durante o

desenvolvimento cerebral precoce, ou seja, determinados fatores genéticos e ambientais que ocorrem durante períodos críticos do desenvolvimento cerebral terão um impacto adverso na saúde mental do adulto (Murray & Lewis, 1987; Weinberger, 1987).

Após a “lesão” neurodesenvolvimental, esta ficaria quiescente até à puberdade, após o que fatores maturacionais (ou outros de natureza ambiental, como a canábis) levariam à emergência dos sintomas característicos da esquizofrenia.

Na realidade, não existe uma história neurodesenvolvimental única; existem diferentes versões que se focalizam em diferentes aspetos do desenvolvimento cerebral, mas todas têm em comum o facto de considerarem que as anomalias no desenvolvimento cerebral são críticas para a patogénese da patologia. Este modelo tem recebido inúmeras contribuições.

Feinberg (1982) focalizou-se no período da adolescência e no processo de *pruning* (poda) das sinapses. De acordo com este autor, o processo alterado de poda sináptica - por excesso, por insuficiência ou apenas por desorganização do processo - a nível cerebral, resultante de uma complexa relação entre predisposição genética e influências ambientais adversas, poderia ser explicativo de um conjunto abrangente de perturbações neuropatológicas encontradas na esquizofrenia. A hipótese inicial de Feinberg foi depois alargada por Hoffman e Dobscha (1989) e por Jernigan e colaboradores (1991) que propuseram que a poda dos axónios colaterais do cortex pré-frontal poderia facilitar a expressão dos sintomas da esquizofrenia. Petanjek e colaboradores (2011) recentemente colocaram em evidência o facto de a eliminação sináptica poder tratar-se de um processo que se mantém através da terceira década de vida, antes da estabilização da densidade sináptica a níveis próprios dos adultos.

No entanto, as perturbações sinápticas na esquizofrenia não podem ser estudadas e compreendidas como marcadores independentes da patologia, mas apenas como parte de uma sucessão complexa de eventos (Faludi & Mirnics, 2011). Assim, a redução no número de dendrites e sinapses poderá contribuir para a redução do volume cortical. Os défices sinápticos parecem abranger todo o cérebro, afetando múltiplas regiões corticais e subcorticais, envolvendo as projeções glutamatérgicas neuronais e várias classes de neurónios inibitórios gabaérgicos.

Os estudos de neuroimagem de indivíduos jovens com apenas um episódio de esquizofrenia demonstram algumas alterações precoces que são consistentes com a hipótese da poda excessiva. Um estudo de revisão (Shenton, Dickey, Frumin & McCarley, 2001) revelou que em 80% dos estudos avaliados se verificava a existência

de ventrículos cerebrais aumentados nos doentes com esquizofrenia; 73% revelaram alargamento dos terceiros ventrículos, em 74%, a redução do lobo temporal medial (incluindo a amígdala, o hipocampo, o giro parahippocampal, e o neocórtice do lobo temporal - giro temporal superior), bem como o lobo frontal (59% dos estudos), sobretudo o córtex pré-frontal e o córtex orbitofrontal. Foram também descritas anomalias nos lobos parietais (60% dos casos), principalmente o lobo parietal inferior, anomalias do *cavum septum pellucidum* (92% dos estudos), dos núcleos de base (68%), do corpo caloso (63%), e do tálamo. Os estudos mais recentes com neuroimagem de ressonância magnética não têm permitido introduzir alterações significativas nestas percentagens (Shenton, Whitford & Kubicki, 2010).

Por outro lado, estas alterações a nível cerebral são observáveis mesmo antes do primeiro episódio psicótico e algumas num período curto, logo após o início explícito da doença. Verifica-se que as alterações progressivas observadas nos doentes crónicos são bastante menores do que aquelas observadas em doentes pós primeiro surto psicótico, sublinhando, assim, o facto de que as alterações progressivas nas fases iniciais da doença poderão ser mais dramáticas do que aquelas verificadas mais tarde, no curso da doença (Shenton et al., 2010). Um outro estudo de revisão (Hulshoff & Kahn, 2008) revelou que as alterações progressivas verificadas após o primeiro episódio seriam mais pronunciadas nos primeiros vinte anos da patologia, tornando-se depois menos conspícuas.

De acordo com Schmitt e colaboradores (Schmitt, Hasan, Gruber & Falkai, 2011), os estudos de RM estrutural revelam a existência de uma diminuição do volume da substância cinzenta em diferentes regiões dos cérebros dos doentes com esquizofrenia, sendo o grau de redução nas redes frontotemporais e talamocorticais da ordem dos cinco a 10%.

Contudo, os estudos neuropatológicos em pessoas com esquizofrenia indicam que não existe uma perda neuronal, mas antes alterações ao nível da densidade neuronal, diminuição do tamanho dos neurónios e/ou diminuição do neurópilo, as quais contribuirão para a redução da substância cinzenta nos indivíduos com aquela patologia. Assim, tem sido reportado que na esquizofrenia se encontra uma diminuição da espessura cortical, com densidade neuronal alterada e diminuição do tamanho neuronal nas regiões frontal, límbica e temporal, densidade alterada das espinhas sinápticas no córtex, citoarquitetura cortical alterada e alterações moleculares que abrangem desde a expressão alterada de genes relacionados com a função sináptica, o metabolismo

energético, a ativação do sistema imunitário até aos transcriptos dos oligodendrócitos (Cannon, 2010).

Por último, ainda em apoio da hipótese de Feinberg, sabe-se hoje que os estudos *post-mortem* dos cérebros dos indivíduos com esquizofrenia reportaram a existência de uma diminuição da densidade das espinhas sinápticas nas células piramidais corticais e pré-frontais (Kalus, Muller, Zuschratter & Senitz, 2000).

Murray e Lewis (1987) deram uma grande ênfase às complicações obstétricas e às alterações intrauterinas, relacionadas com infeções víricas.

Como já foi referido acima, vários estudos epidemiológicos indicam que alguns acontecimentos durante os dois primeiros trimestres da gravidez, aquando da produção e migração neuronal, poderão aumentar o risco para a esquizofrenia, implicando a exposição precoce fetal a fatores de risco. Por exemplo, os indivíduos com esquizofrenia evidenciam anomalias físicas *minor*, sugestivas de disrupções pré-natais e alterações subtis das funções neurocognitivas na infância que precedem o surgimento explícito da esquizofrenia. De uma forma geral, poderá afirmar-se que a literatura a respeito das complicações obstétricas, apesar de não apontar com certeza mecanismos fisiopatológicos específicos que conduzam à expressão da esquizofrenia, confirma que existem fatores de risco desenvolvimentais para a expressão da patologia. Outros dados descritos na esquizofrenia têm sido também interpretados como reflexo de anomalias neurodesenvolvimentais, nomeadamente dismorfias faciais, a lateralização cerebral anómala e alterações nas impressões digitais (Weinberger & Levitt, 2011). Portanto, as investigações sugerem inequivocamente que as complicações obstétricas e outras adversidades intrauterinas aumentam o risco para a expressão da esquizofrenia. Dado que estes fatores traduzem a ocorrência de fenómenos ligados ao desenvolvimento cerebral, representam evidências que o desenvolvimento cerebral anormal aumenta o risco para o desenvolvimento da esquizofrenia.

Weinberger (1986, 1987) tentou criar uma abordagem mais vasta, no sentido de explicar a importância da patofisiologia cortical, o papel da dopamina e as implicações ao nível da neurobiologia desenvolvimental.

De acordo com este autor, a disfunção cortical é uma característica proeminente da patologia e a conectividade funcional pré-frontal-temporal é aquela mais especificamente afetada. A maturação funcional desta conectividade habitualmente prolonga-se durante muitos anos (Supekar, Musen & Menon, 2009), o que poderá justificar que algumas das manifestações da conectividade cortical disfuncional

apareçam mais tardiamente. Os mecanismos genéticos relacionados com o risco de esquizofrenia envolvem processos fisiológicos celulares muito precoces, o que se torna crítico para o desenvolvimento dos circuitos cerebrais (Shatz, 1990). Este fenómeno segue um programa complexo que envolve processos de proliferação celular, morte celular, migração, desenvolvimento axonal, no sentido de encontrar alvos relevantes, crescimento e arborização dendrítica, sinaptogénese e refinamento sináptico. O processo de mielinização é outro elemento crítico para definir períodos de plasticidade e melhoramento do processamento de informação. Terão também que existir processos redundantes para lidar com as disrupções moleculares introduzidas a vários níveis, o que é possível devido à complexidade do programa e à redundância dos circuitos (Weinberger & Levitt, 2011).

Deste modo, uma simples variação genética não será suficiente para causar alterações conspícuas, mas estas pequenas alterações podem sensibilizar o sistema para outros fatores genéticos e ambientais (stress intrauterino, por exemplo) e para fatores estocásticos que aumentam drasticamente a capacidade de adaptação e desenvolvimento das vias neuronais. Ou seja, quanto mais complexo é o programa, maiores as possibilidades de alteração e menos clara a relação entre genótipo e fenótipo (Weinberger & Levitt, 2011).

A síndrome esquizofrénica surge, então, como o resultado do estado final do desenvolvimento cerebral, que pode refletir disrupções subtis e múltiplas de variados elementos, levando todos a um padrão comum de disfunção cortical, que durante a infância é mais aparente em termos de défices cognitivos e sociais, mas que durante a adultícia toma forma nova de expressão.

Portanto, as implicações clínicas do defeito desenvolvimental variam com o estado de maturação do cérebro; os sistemas neuronais em disrupção pelo defeito inicial são normalmente sistemas que amadurecem mais tardiamente, de modo que uma alteração poderá não ser aparente até ao normal momento da maturação funcional. Por outro lado, o cérebro jovem tem uma maior capacidade de compensação funcional do que o cérebro mais velho, presumivelmente porque as vias imaturas e as conexões são bastantes mais plásticas (Huttenlocher, 1990; Rakic, Bourgeois & Goldman-Rakic., 1994).

Segundo alguns autores (Murray & Lewis, 1987; Weinberger, 1987), o facto de muitas síndromes neurológicas e desenvolvimentais apresentarem o mesmo padrão de aparecimento dos défices cognitivos e sociais na infância, seguidos pelo aparecimento



de sintomas psicóticos anos mais tarde, sugere que os fatores que conduzem ao aparecimento da psicose não serão específicos de determinada doença mas antes dependentes do tempo. Thompson e Levitt (2010) interpretam estas questões segundo o conceito de alostase desenvolvimental, que significa que a anomalia da ontogenia cerebral precoce resulta em alterações adaptativas que permitem o funcionamento dos sistemas numa trajetória desenvolvimental. Com o tempo, e com o aparecimento de outros fatores de risco, este equilíbrio adaptativo torna-se insustentável, levando à disfunção de vários circuitos cerebrais e ao aparecimento de sintomatologia perceptível.

Outros dados investigacionais em apoio da teoria neurodesenvolvimental dizem respeito ao conhecimento das funções de inúmeros genes associados à esquizofrenia. Tem sido demonstrado que estes genes influenciam processos básicos no desenvolvimento cerebral precoce, especificamente no desenho e estruturação dos circuitos neuronais, envolvendo mecanismos moleculares diversos e heterogêneos com uma convergência biológica comum (Weinberger & Levitt, 2011). O facto de existirem múltiplos defeitos cromossómicos, envolvendo uma miríade de genes, cada qual podendo traduzir-se num espectro de fenótipos comportamentais que incluem a esquizofrenia, sugere que, do ponto de vista desenvolvimental, existem variadas vias etiológicas para estas síndromes clínicas, fazendo eco da diversidade dos fatores ambientais, tais como as complicações obstétricas e adversidades pré-natais (Weinberger & Levitt, 2011). Por exemplo, o gene disbindina (DTNBP1), importante na formação e na plasticidade das sinapses, foi inicialmente associado à esquizofrenia, baseado em estudos de *linkage*. Tal como o NRG1 e o DISC1, este gene é expresso em maiores níveis no cérebro fetal comparativamente ao cérebro adulto (Talbot, 2009), envolvendo particularmente as sinapses glutamatérgicas e dopaminérgicas (Iizuka, Sei, Weinberger & Straub, 2007). A neurexina-1, um gene implicado também na esquizofrenia, é crítica para a formação e a plasticidade sináptica, bem como o NRG1, um gene identificado a partir de um grande estudo de associação (Stefansson et al., 2009; Stefansson et al., 2002; Stefansson et al., 2003). Outro gene implicado na esquizofrenia, o TCF-4, desempenha várias funções no desenvolvimento cortical e as mutações neste gene estão associados a atraso mental (Stefansson et al., 2009). Os *loci* da região de histocompatibilidade major (MHC) evidenciam também associação com o aparecimento da esquizofrenia (Stefansson et al., 2009) e estes genes, em modelos experimentais, modulam o desenvolvimento sináptico, a eliminação e a plasticidade sináptica (Shatz, 1990).

Os estudos neurofisiológicos também têm providenciado bastantes dados que apoiam a teoria neurodesenvolvimental.

De uma forma geral, existindo ritmos corticais síncronos, considera-se que as conexões funcionais e anatómicas se encontram intactas entre as diferentes áreas cerebrais (Buzsaki & Draguhn, 2004).

Na esquizofrenia verifica-se que a atividade oscilatória se encontra perturbada, existindo alterações na sincronização e disfunções na conectividade inter e intrahemisféricas (Uhlhaas & Singer, 2010). A análise quantitativa do EEG de repouso evidencia atividade Delta e/ou Teta aumentadas, uma frequência Alfa média-baixa e um aumento da atividade Beta. O padrão comum encontrado é o de redução na amplitude e alteração na sincronização de fase em todas as bandas de frequência (sobretudo atividades Beta e Gama) durante o repouso, no processamento sensorial e nas tarefas cognitivas (Uhlhaas & Singer, 2010).

Estes achados podem também ser considerados marcadores de conectividade funcional alterada entre diferentes áreas cerebrais e da existência de redes corticais disfuncionais, facto sugerido pela primeira vez por Volkow e colaboradores (1988).

Esta concepção vai ao encontro dos dados fornecidos pela neurociência cognitiva, que defende que a informação, mesmo extremamente simples, é processada por redes corticais extensas e que os défices observados são considerados expressões de funcionamento alterado de macrocircuitos que se distribuem por todo o cérebro.

Este conceito gerou, por seu turno, a hipótese da desconectividade que defende que a esquizofrenia pode ser compreendida em termos cognitivos e patofisiológicos, como a falência da integração cerebral. Na esquizofrenia, a desconectividade deverá ser entendida em termos de conectividade efetiva e não anatómica. Deste modo, os sinais e sintomas da esquizofrenia não representam geralmente um único défice, mas podem ser entendidos como uma integração anormal de um ou mais processos.

O curso aparentemente deteriorante de muitos doentes com esquizofrenia e as evidências de atrofia cerebral detetadas em exames imagiológicos levaram alguns autores a sugerir que existe algum outro processo patológico em curso, para além do desenvolvimental, que envolverá necessariamente neurodegeneração (Jarskog, Glantz, Gilmore & Lieberman, 2005).

Uma perturbação neurodegenerativa é, por definição, uma doença progressiva do sistema nervoso, que se inicia com alterações bioquímicas específicas as quais, em última análise, levam ao aparecimento de uma histopatologia distinta com

manifestações clínicas (Hardy & Gwinn-Hardy, 1998). A ausência de um fenótipo histopatológico na esquizofrenia tem sido utilizada como uma evidência contra a hipótese neurodegenerativa da esquizofrenia (Weinberger & McClure, 2002). No entanto, alguns estudos têm vindo a demonstrar a existência de alterações histopatológicas consistentes (Jarkog, Gilmore, & Lieberman, 2004).

Ao nível neuropatológico, sabe-se que a ausência de proliferação glial distingue a patofisiologia da esquizofrenia da neurodegeneração clássica, onde a gliose é proeminente. Contrariamente a patologias como a doença de Alzheimer, onde a perda de neurónios corticais é verificada em larga escala, os dados obtidos nos estudos de esquizofrenia revelam que esta perda neuronal e glial é limitada, ocorrendo especialmente em áreas subcorticais (Pakkenberg, 1990).

Se for inferida a existência de um processo neurodegenerativo a partir da forma de progressão da doença - como já foi referido anteriormente, os doentes na fase pré-mórbida, apresentam alterações subtis ao nível do funcionamento motor, cognitivo e social, com deterioração no nível de funcionamento global - então este será limitado à fase pré-mórbida e primeiros anos da doença. De notar, no entanto, que nem todos os doentes evidenciam esta progressão da doença.

Os estudos longitudinais de função cognitiva, que pode ser considerada uma medida direta e objetiva da integridade dos sistemas neuronais corticais, são um dado contra esta mesma progressão, apesar da existência de alguns, poucos, estudos positivos (Ho, Andreasen, Dawson & Wassinkl, 2007; Gochman et al., 2005).

Outra possibilidade que tem sido apontada para a existência das alterações progressivas é a de que a psicose é neurotóxica *per se*; no entanto, este não é um dado consensual, pois a maior parte dos estudos que tentam relacionar a duração da psicose não tratada e o seu impacto no tratamento, função social e cognitiva, psicopatológica e medidas estruturais na ressonância magnética, não permitem suportar inequivocamente esta relação (Ho et al., 2003a; Ho et al., 2003b; Ho, Wassinkl, O'Leary, Sheffield & Andreasen, 2005; Hoff et al., 2000)

A teoria desenvolvimental também permite a inclusão do vasto corpo de conhecimento existente na área dos neurotransmissores. Assim, existem evidências sólidas de que os sistemas monoaminérgicos da dopamina (DA), norepinefrina (NE), serotoninérgicos (5-HT) e da neurotransmissão da acetilcolina facilitam quer a indução, quer a manutenção de alterações a longo prazo ao nível das sinapses. Entre todos estes

neurotransmissores, aquele que tem sido alvo de maior número de estudos é o da dopamina (DA).

Kapur e Seeman (2001) hipotetizaram que na esquizofrenia, no jogo entre a vulnerabilidade genética e os fatores ambientais, se produz um desequilíbrio na transmissão da DA. Este neurotransmissor está envolvido na detecção e codificação da valência motivacional dos estímulos externos e suas interrelações, facilitando a ocorrência de comportamentos dirigidos para objetivos. O funcionamento desadequado e a libertação inapropriada da DA resultarão numa atribuição incorreta da saliência a eventos irrelevantes do meio ambiente (Waddington, O'Tuathaigh, & Remington, 2011). Este processo a nível neurobiológico e psicológico deverá iniciar-se meses antes do aparecimento dos sintomas mais floridos da psicose e a alteração progressiva na perceção da novidade e atribuição da saliência, acompanhada pela alteração na função dopaminérgica, resultará na interpretação errónea das perceções internas, externas e das memórias. Os fármacos antipsicóticos, ao bloquearem o normal funcionamento dopaminérgico, contribuem para a normalização dos processos de atribuição de saliência aos estímulos (Kapur, 2003). Sugere-se, aliás, que o tratamento antipsicótico não anula os sintomas; antes, diminui o seu impacto no comportamento dos doentes. Na mesma linha de pensamento, alguns autores defendem que a ação dos antipsicóticos consistirá numa redução do impacto subjetivo dos sintomas psicóticos, mais do que a sua redução ou eliminação (Kapur, Mizrahi & Li, 2005; Mizrahi et al., 2006).

Estes sistemas neurotransmissores poderão exercer um controlo regulador sobre a translação das alterações de curto para longo prazo ao nível sináptico, as quais estão associadas aos fenómenos da aprendizagem e memória.

Em suma, a esquizofrenia reflete, assim, um conjunto complexo de processos de redução de volume neuronal, envolvendo principalmente sinapses e dendrites (Feinberg, 1982; Hoffman & McGlashan, 1993; Hoffman & McGlashan, 2001; McGlashan & Hoffman, 2000; Weinberger, 1987), com reflexo no funcionamento das redes neuronais, o que resulta numa conectividade cortical reduzida (Ford & Mathalon, 2005; Winterer et al., 2003a; Wolf et al., 2007), particularmente nas regiões pré-frontal e temporal medial e superior, zonas relacionadas com a atenção, a linguagem, funções executivas e outras relacionadas com a memória (Cannon, 2010).

Apesar do muito que já se sabe, ainda não é possível construir um modelo holístico e explicativo desta grave patologia. Assim, apesar do vasto trabalho

investigacional de que tem sido alvo no último século, impõe-se a necessidade de continuar com o seu estudo.

## Capítulo II. A heterogeneidade fenotípica: problema nuclear

*We need diagnoses. Just can't do without them. There might be (and probably isn't) a real structure out there that can ground all our diagnoses. But what shouldn't stop us from trying to improve our classifications. However, we should avoid spin and not oversell our efforts claiming them to be better than they actually are.*

Kendler, 2008  
(cit. in Zachar, 2008)

Por mais de um século, o paradigma dominante foi o da esquizofrenia como entidade patológica individual. Paradoxalmente, o estudo desta patologia foi considerada específica mas a sua natureza precisa, com definição nuclear, limites precisos, causas e patofisiologia ainda continuam pouco conhecidos (Jansson & Parnas, 2007).

O diagnóstico da esquizofrenia ainda se baseia essencialmente nos exames clínicos, que, por sua vez, se fundamentam nos sintomas reportados pelos doentes. Ao longo dos anos, foi considerado um conjunto variado de sinais e sintomas na realização do diagnóstico e na delimitação de outras patologias. No entanto, a sintomatologia observada ou reportada pelos próprios doentes, apesar da sua utilidade clínica, não é um indicador fiável do processo neurobiológico subjacente à doença, motivo pelo qual esta abordagem não evidencia especificidade e sensibilidade indispensáveis ao diagnóstico, até pela subjetividade que a observação dos doentes implica. Assim, o diagnóstico da esquizofrenia continua a ser realizado em moldes sobreponíveis aos de há sensivelmente cem anos atrás: pela recolha psicopatológica, ou seja, pela procura de padrões anormais de pensamento e percepção, inferidos pela linguagem e pelo comportamento, não existindo métodos de validação externa do diagnóstico.

Efetivamente, uma grande parte das dificuldades no estudo desta patologia advém do facto de o diagnóstico se realizar com base em experiências subjetivas, tanto para o doente como para o psiquiatra, não existindo qualquer característica psicopatológica unificadora ou patognomónica. Deste modo, as classificações atuais não têm evidenciado utilidade significativa, por se encontrarem demasiado afastadas do genótipo e por não refletirem a verdadeira natureza das patologias.

Este problema crucial pode ser compreendido a vários níveis: desde logo no que toca ao construto que permite realizar o diagnóstico, que agrega sinais e sintomas de tal forma que permite a identificação da entidade em indivíduos clinicamente distintos; por outro lado, na delimitação desta entidade clínica relativamente a outras com as quais tem pontos de contacto (o espectro da esquizofrenia, a doença bipolar,...).

A heterogeneidade é também um dado incontornável na recolha de dados laboratoriais, sejam eles de natureza psicofisiológica, neuroimagiológica ou psicopatológica, pelo que o problema da heterogeneidade clínica da esquizofrenia enferma, logo à partida, todos os estudos levados a cabo nesta área.

Por outro lado, a heterogeneidade provavelmente existe já ao nível genético, em relação às entidades que denominamos coletivamente de esquizofrenia: esta questão está profunda e intimamente relacionada com a noção de que a esquizofrenia é uma doença complexa, com uma arquitetura poligenética, estando ainda por encontrar a solução deste problema.

Têm sido realizadas várias tentativas no intuito de reduzir esta mesma heterogeneidade, as quais poderão ser incluídas em três modelos distintos: (1) o conceito unitário; (2) a abordagem categorial; e (3) a abordagem dimensional (Ritsner & Gottesman, 2011).

“Psicose unitária” é o nome coletivo para um conjunto de doutrinas cujo denominador comum é a consideração de que existe apenas uma forma de psicose e que as suas mais diversas apresentações clínicas poderão ser explicadas através de fatores exógenos e endógenos (Berrios, 1994, cit. in Ritsner & Gottesman, 2011). Poder-se-á considerar Griesinger o mais ilustre representante desta abordagem. Esta visão conceptual admite uma ausência de entidades individuais do ponto de vista nosológico, considerando que as inúmeras variações da doença convergem. Contudo, não existem ainda dados suficientes para refutar ou aceitar esta visão conceptual (Ritsner & Gottesman, 2011).

O sistema categorial tem sido o mais utilizado na realização do diagnóstico das perturbações neuropsiquiátricas, pois permite conceptualizar as entidades clínicas extremamente complexas e heterogéneas de uma forma pedagógica e simplificada. Como modelo de doença mental, no entanto, não se tem mostrado satisfatório, já que na prática os doentes não são passíveis de acomodação nas rígidas categorias diagnósticas.

A alternativa mais evidente à classificação categorial é a dimensional, na qual o quadro clínico é descrito em função da gravidade de várias dimensões, cada qual

refletindo um grupo de características clínicas tendentes a ocorrer e a variar conjuntamente. Implicitamente, subentende-se que os mecanismos patológicos responsáveis pela doença envolverão vários processos distintos, os quais variam na gravidade relativa entre os casos. As características clínicas poderão ser compreendidas como dimensões (positiva, negativa, cognitiva, afetiva, motora) cuja gravidade e preponderância variam entre os indivíduos e ao longo do curso da doença. Estas dimensões poderão ser similares aos subtipos definidos nas atuais classificações mas poderão exprimir-se em simultâneo e em proporções variadas nos doentes.

Assim, uma abordagem dimensional parece mais congruente com modelos poligénicos de transmissão hereditária, o que melhor explica a esquizofrenia. As pessoas com genes para maior risco e fatores ambientais de risco estarão mais susceptíveis de desenvolver esquizofrenia. As que possuem fatores de risco moderado poderão desenvolver condições relacionadas, como perturbação de personalidade esquizotípica, sintomas negativos, défices neuropsicológicos e outras manifestações da predisposição para o desenvolvimento da esquizofrenia (Faraone et al., 1995).

Várias considerações e dados investigacionais têm sido adicionados a esta abordagem. Por exemplo, alguns autores, como Peralta e Cuesta (2007), têm referido que os sintomas, os fatores de risco, os endofenótipos, etc., serão melhor explicados tendo por base um modelo de distribuição contínua.

O conceito de *continuum* ou espectro de fenótipos relacionados com a esquizofrenia originou-se na observação de que várias perturbações diferentes tendiam a ocorrer associadas entre os familiares biológicos dos indivíduos que desenvolviam esquizofrenia (Jablensky, 2010). O *continuum* inclui o quadro típico da esquizofrenia, as perturbações de personalidade esquizotípica e paranoide, a perturbação esquizoafetiva de tipo depressivo, outras perturbações não afetivas (psicoses atípicas, psicoses esquizoafetivas) e ainda as psicoses afetivas.

Em apoio desta abordagem, alguns estudos evidenciam a existência de uma distribuição contínua dos sintomas psicóticos (Rössler, Riecher-Rösslerb, Angsta & Murray, 2007) e também de dimensões de sintomas positivos, negativos e depressivos (Stefanis et al., 2002). Van Os e colaboradores (van Os, Linscott, Delespaul & Krabbendam, 2009) reportaram taxas de prevalência de 5% e incidência de 3% de vivências psicóticas positivas na comunidade. Estas experiências subclínicas exprimem-se tipicamente na adolescência e nos adultos jovens, sendo em geral transitórios (Poulton et al., 2000).



Os modelos dimensionais postulam a existência de um *continuum* de psicose, desde sintomas psicóticos autorreportados na população geral até à psicose florida e diagnosticável. Neste enquadramento, os sintomas psicóticos são ocorrências comuns na população, não necessariamente diagnosticáveis como perturbação psicótica, segundo os modelos categoriais do DSM ou da CID. De facto, a incidência de experiências psicóticas positivas na população é aproximadamente 100 vezes maior que as estimativas tradicionais das perturbações psicóticas como a esquizofrenia (Hanssen, Bak, Bijl, Vollebergh & van Os, 2005).

Alucinações, delírios e mesmo alterações do processo do pensamento de natureza psicótica poderão ocorrer entre indivíduos considerados mentalmente sãos (Garrett, Stone, & Turkington, 2006; Laroi, Van der Linden & Marczewski, 2004; Stefanis et al., 2002). Aproximadamente 21% das crianças entre os 11 e os 12 anos experimentam alucinações (Yoshizumi, Murase, Honjo & Kaneko, 2004). Estes incidentes psicóticos poderão ser considerados fazendo parte de um *continuum* dimensional que é amplificado em resultado de inúmeros fatores genéticos e ambientais, mais do que fazendo parte dos critérios limitantes de diagnóstico das perturbações psicóticas (Johns, 2005).

Por outro lado, os sintomas psicóticos tais como as alucinações e os delírios, comportamento e discurso desorganizados, estão distribuídos ao longo de um *continuum* que se estende da esquizofrenia até às perturbações psicóticas do humor (Esterberg & Compton, 2009; Linscott & van Os, 2010). Aliás, alguns autores sugerem que a psicose poderá ser a febre da doença mental grave, isto é, um indicador inespecífico que surge como consequência distante dos mecanismos patofisiológicos (Tsuang, Stone, Tarbox, & Faraone, 2003).

No que toca ao número de prováveis dimensões sintomáticas, existe algum consenso em torno da existência de três a seis, subjacentes à estrutura latente das psicoses funcionais. De notar também que as investigações levadas a cabo na segregação dos sintomas da esquizofrenia por análise multifatorial indicam que são necessárias mais do que duas dimensões para descrever o padrão de correlação entre os sintomas (Ardnt et al., 1995; Bilder, Mukherjee, Rieder & Pandurangi, 1985; Kulhara, Kota & Joseph, 1986; Malla, Norman, Williamson, Cortese & Diaz, 1993; Peralta, Cuesta & de Leon, 1992).

Assim, poder-se-á referir, a título de exemplo, as duas dimensões de Crow (Crow, 1980a, 1985), as três de Liddle (1987), as três de Peralta e colaboradores (1992),

da pobreza psicomotora, desorganização e distorção da realidade; o modelo de dimensões negativa, de desorganização e de psicoticismo, de Arndt e colaboradores (Arndt, Andreasen, Flaum, Miller & Nopoulos, 1995) e de Andreasen e colegas (Andreasen, Arndt, Allinger, Miller, & Flaum, 1995); o modelo de Lindenmayer e colaboradores (Lindenmayer, Grochowski & Hyman, 1995) de dimensões negativa e positiva, de excitação, cognitiva e ansiosa/depressiva e ainda o modelo de White e colaboradores (White, Harvey, Opler & Lindenmayer, 1997) onde se enunciam as dimensões positiva, negativa, humor disfórico e fator preocupação autística.

Apesar da abordagem dimensional parecer contribuir com descrições mais ajustadas das síndromes clínicas, na realidade não tem contribuído para a redução da complexidade fenotípica da esquizofrenia. A difusão dos tradicionais limites diagnósticos traduz-se desde logo em dificuldades acrescidas no tratamento e na investigação destas patologias.

Assim, outras estratégias poderão ajudar a ultrapassar o problema da heterogeneidade clínica da esquizofrenia: delineando vias que mapeiam as dimensões fenotípicas, pela identificação de marcadores intermédios de processos biológicos (endofenótipos) e eventualmente as respetivas vias etiológicas; e ainda caracterizando estádios da esquizofrenia que interagem com os efeitos patoplásticos do desenvolvimento, do envelhecimento e dos processos reparadores neuronais (Tandon et al., 2009). Vários autores defendem que os endofenótipos desempenharão um papel fundamental, estabelecendo a relação patofisiológica entre os processos neurobiológicos subjacentes e a expressão clínica (Allen, Griss, Folley, Hawkins & Pearlson, 2009; Braff et al., 2008; Gottesman & Gould, 2003; Owen et al., 2007; Keshavan, Tandon, Boutros & Nasrallah, 2008; Preston & Weinberger, 2005; Turetsky et al., 2007) e possibilitando a definição de melhores estratégias de tratamento.

O conceito de endofenótipo, outra estratégia utilizada na redução da heterogeneidade na esquizofrenia, está embebido no de esquizotaxia, síndrome neurocomportamental subclínica que predisporia para a esquizofrenia.

Meehl (1962) introduziu este conceito para descrever a predisposição genética para a esquizofrenia, sugerindo que os indivíduos com esquizotaxia desenvolveriam esquizotipia ou esquizofrenia, dependendo das suas circunstâncias ambientais. Este autor considerava a esquizofrenia como uma síndrome laxa, um conjunto de manifestações com determinação genética de base para um défice integrativo do sistema nervoso central, cuja expressão clínica apelidou de esquizotaxia. Como indicadores

objetivos de esquizotaxia, propôs a realização de testes neurofisiológicos, tais como a análise do componente P50 dos potenciais cerebrais relacionados com eventos, as aberrações semânticas ou os sinais neurológicos minor.

Tsuang e colaboradores (1999) operacionalizaram este conceito, baseando-se na combinação de sintomas negativos e de défices neuropsicológicos, os quais são dos dados mais robustos nos indivíduos que são familiares em primeiro grau de doentes com esquizofrenia, enquanto Faraone e colaboradores (Faraone, Green, Seidman & Tsuang, 2001) propuseram a utilização deste conceito para indicar a existência de um substrato neurobiológico pré-mórbido para a esquizofrenia.

Pretende-se, assim, desconstruir e reconstruir um conceito mais próximo da realidade, ou seja, o de um grupo de entidades mórbidas, fenotipicamente semelhantes, com biologia própria (Tandon et al., 2009).

A utilização de modelos diagnósticos utilizando várias representações da psicose poderão evidenciar uma melhor validade do que cada modelo independente (Allardyce Suppes & van Os, 2007) e possibilitar estudos fundamentados em dados provenientes de áreas variadas.

A estratégia dos endofenótipos tem vindo a ser alvo de um interesse crescente, reflexo do sucesso limitado que outras abordagens, baseadas nos diagnósticos clínicos, têm evidenciado.

Entretanto, o problema nuclear da esquizofrenia continua a ser a sua heterogeneidade.

### Capítulo III. O conceito de endofenótipo

*We can hardly expect to find genes for a disorder unless the phenotypic description is reasonably valid, reliable and stable.*

Duffy & Grof, 2001

Após quase um século de investigação corroborando a importância da predisposição genética para o desenvolvimento da esquizofrenia (Gottesman, 1991; Gottesman & Shields, 1982) e sendo esta conceptualizada como patologia multifatorial, refletindo a influência combinada e as interações entre fatores genéticos e não genéticos (Braff & Freedman, 2002), continua sem conhecer-se ao certo o que é herdado nesta patologia.

No entanto, apesar do longo caminho percorrido, a área da genética humana pode considerar-se ainda bastante jovem: o termo “genética” foi criado em 1902 por William Bateson e, em 1909, Wilhelm Johanssen introduziu o conceito de gene e a distinção entre genótipo e fenótipo, chamando a atenção para o facto que o fenótipo é muitas vezes um indicador imperfeito do genótipo, que o mesmo genótipo poderia dar origem a uma gama alargada de fenótipos e que o mesmo fenótipo poderia originar-se com base em diferentes genótipos (Gottesman & Gould, 2003). Assim, enquanto os fenótipos representam características observáveis num organismo, produtos resultantes quer das influências genéticas, quer das ambientais, os genótipos são mensuráveis com técnicas de biologia molecular, sendo úteis enquanto indicadores prognósticos e probabilísticos de doença (Gottesman & Gould, 2005).

Inicialmente, foram os estudos familiares e de gémeos que trouxeram evidências da importância dos fatores genéticos na etiologia da esquizofrenia.

Em 1991, Gottesman, num estudo realizado em 40 famílias europeias, demonstrou que o risco de desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida entre familiares de doentes aumentava com o maior grau de ligação ao indivíduo afetado; o risco seria de dois por cento para familiares em terceiro grau; de quatro a seis por cento nos familiares em segundo grau e era de sensivelmente nove a treze por cento nos filhos e nos irmãos dos doentes. O mesmo autor reportou um risco de 46 a 48% para gémeos verdadeiros ou para filhos de progenitores quando ambos tinham esquizofrenia. Os estudos de Kendler e colegas (1993) e de Maier e colaboradores (Maier, Lichtermann, Minges & Hallmayer, 1993) confirmaram estes resultados; o estudo de Sullivan e

colegas (Sullivan, Cheng Fan & Perou, 2006) confirmou as evidências de influência genética na esquizofrenia, determinando que os familiares em primeiro grau de doentes com esquizofrenia apresentavam um risco dez vezes maior de serem afetados pela patologia.

Alguns estudos de adoção evidenciaram a existência de maiores taxas de esquizofrenia entre os adotados, filhos de mães com esquizofrenia, comparativamente aos filhos adotados mas filhos de mães sem patologia (Heston, 1966; Rosenthal et al., 1975). Por outro lado, as taxas de esquizofrenia e de perturbações do espectro entre familiares biológicos de indivíduos adotados sofrendo de esquizofrenia são maiores do que as taxas nos familiares adotados e nos familiares de adotados-controlo (Kety, 1983; Kety et al., 1994).

Neste tipo de estudos, verificou-se que as taxas de perturbações do espectro da esquizofrenia entre familiares biológicos de indivíduos adotados que sofriam de esquizofrenia eram maiores do que entre os familiares adotados e nos familiares de adotados controlo. Estes resultados são indicativos de que as taxas elevadas não estão relacionadas com influências pré-natais e perinatais (Kety, 1988) e permite concluir que a agregação familiar da esquizofrenia é uma expressão evidente de fatores genéticos partilhados (Kendler, Gruenberg & Kinney, 1994; Tienari et al., 1994). Por outro lado, os estudos levados a cabo com gémeos e os estudos de adopção permitiram demonstrar que o fenótipo da esquizofrenia inclui um espectro de perturbações, tais como a perturbação esquizotípica da personalidade ou a perturbação esquizoafetiva (Kendler et al., 1995; Farmer, McGuffin & Gottesman, 1987).

As contribuições relativas dos fatores genéticos e ambientais poderão ser melhor esclarecidas através de estudos de concordância da perturbação nos gémeos. Os estudos realizados em vários países encontraram uma concordância significativamente superior para os gémeos monozigóticos do que para os dizigóticos: Kendler (1983) reviu 12 destes estudos e encontrou uma taxa de concordância de 53% para monozigóticos e 15% para gémeos dizigóticos.

Alguns autores criaram modelos estatísticos que aplicaram aos dados reportados nos estudos de gémeos e estimaram a hereditabilidade da esquizofrenia variando entre 41 e 87% (Cardno et al., 1999; Kendler, 1983).

Estes dados não possibilitaram, porém, o conhecimento dos mecanismos exatos da transmissão genética na esquizofrenia.

Entretanto, com o aparecimento de vários paradigmas científicos distintos nas últimas décadas, tem sido possível a compreensão mais aprofundada do papel etiológico dos fatores genéticos. Assim, com o desenvolvimento da genética molecular desde os anos oitenta, tornou-se possível realizar o mapeamento genético sistemático do ADN, sem qualquer conhecimento da patofisiologia da doença ou dos seus produtos genéticos (Maier, 2003).

A análise por *linkage* identifica regiões do genoma que transportam os genes da patologia, através do posicionamento de marcadores que segregam conjuntamente com a doença nas famílias (Maier, 2003). Este método requer a utilização de dados provenientes de famílias que incluam vários indivíduos afetados e é mais eficaz no caso das patologias onde se verifica o efeito de um pequeno número de genes de relativamente grande efeito, ou de transmissão mendeliana. Os estudos de *linkage* na área da esquizofrenia não têm conduzido a resultados evidentes. Sabe-se que um só gene não pode ser considerado a causa da patologia (Maier, 2003). O desenvolvimento de marcadores genéticos altamente polimórficos (SNPs) tem permitido a realização de estudos acerca de *loci* de suscetibilidade e estudos multinacionais em grande escala. Até à data vários genes de susceptibilidade para a esquizofrenia têm sido descobertos: o 8p, o 22q (Badner & Gershon, 2002; Lewis et al., 2003); o 10q22 (Faraone, Hwu, Liu, & Chen, 2006); o 11p (Suarez et al., 2006), entre outros. No entanto, parece haver limitações importantes nas análises de *linkage* das patologias complexas e a utilização dos SNPs, apesar de ganharem cada vez maior aceitação, continuam a levantar dúvidas quanto à sua aplicação efetiva nas patologias psiquiátricas (Maier, 2003).

Para obviar algumas das limitações dos estudos de *linkage*, têm sido desenvolvidos estudos de associação, mais apropriados no estudo e deteção de modelos de hereditariedade poligénica, onde um grande número de genes apresenta efeitos *minor*. Estes estudos pretendem examinar a frequência de alelos numa amostra de doentes não relacionados entre si, comparativamente a uma amostra de controlos emparelhados. A demonstração de existência de um alelo em maior frequência no grupo de doentes sugere que este estará relacionado com a suscetibilidade para a doença ou estará intimamente relacionado com os genes de suscetibilidade (Maier, 2003). Vários estudos têm revelado a relação entre esquizofrenia e polimorfismos de genes que controlam variadas vias de neurotransmissão, tais como o do recetor da dopamina DRD-2 (Glatt, Faraone & Tsuang, 2003a,b) e DRD3 (Jonsson et al., 2003); do recetor glutamatérgico GRM3 (Chen et al., 2005; Egan et al. 2004) e da proteína cínase AKT1

(Schwab et al., 2005). Outros genes revelados através destes estudos são, por exemplo, o DAOA no locus 13q34 (Chumakov, Blumenfeld, Guerassimenko & Cavarec, 2002; Norton, Williams & Owen, M.J, 2006); o PRODH no gene 22q11 (Li et al. 2004; Liu et al., 2002); ou o gene COMT localizado também no gene 22q11.

O locus 22q11 apresenta um particular interesse no estudo da genética da esquizofrenia. A hemideleção do braço longo do cromossoma 22, chamado síndrome velocardiofacial (VCFS) ou síndrome de hemideleção 22q11, tem sido extensivamente estudada, dado que uma elevada proporção de indivíduos (cerca de 50%) desenvolve perturbações psiquiátricas, incluindo autismo e psicose (Bassett & Chow, 2009). Em 1992, Shprintzen e colaboradores (Shprintzen, Goldberg, Golding-Kushner & Marion), reportaram que as crianças com síndrome velocardiofacial apresentavam um risco elevado de desenvolvimento de esquizofrenia.

Pelo menos trinta genes encontram-se no segmento que sofre a deleção (Dunham et al., 1999), alguns dos quais são intensamente expressos no tecido cerebral e são considerados essenciais para o normal desenvolvimento do cérebro (Gottlieb et al., 1997; Yamagishi, Garg, Matsuoka, Thomas & Srivastava, 1999). Assim, vários genes implicados em estudos de associação na esquizofrenia estão obrigatoriamente na região de deleção (por exemplo, COMT, PRODH) (Karayiorgou et al., 1995; Karayiorgou, Simon & Gogos, 2010; Liu, Heath & Karayiorgou, 2002).

Apesar da sofisticação destes métodos de análise genética, existem três fatores importantes que atuam como confundidores na análise: a heterogeneidade genética, a pleiotropia e a penetrância incompleta. O primeiro diz respeito ao fato de múltiplos fatores genéticos poderem conduzir ao mesmo fenótipo. Este é o caso da esquizofrenia, onde múltiplas interações de pequeno efeito interagem entre si e com mutações raras de maior efeito, para conduzirem ao desenvolvimento da patologia.

A pleiotropia define que um só fator genético possa influenciar múltiplos traços fenotípicos. Uma mutação num gene pleiotrópico poderá refletir-se em inúmeros sintomas, dependendo do alelo. Independentemente de outros fatores genéticos, o resultado fenotípico é o mesmo.

A penetrância incompleta diz respeito à proporção de indivíduos com o fator que também evidencia o fenótipo. Assim, um indivíduo poderá transportar um gene de suscetibilidade mas não outros fatores predisponentes, não desenvolvendo a doença. Por outro lado, existem genes que são mais penetrantes em determinadas populações e menos em outras.

Neste contexto, e apesar de todas estas considerações e da plêiade de estudos já desenvolvidos na área da esquizofrenia, os resultados continuam a ser frustrantes.

No sentido de tentar contornar estas dificuldades, tem vindo a ser dada bastante ênfase à investigação no campo dos biomarcadores, a qual tem tido uma evolução significativa. Esta estratégia consiste em decompor a complexidade genética da patologia em subtipos mais homogêneos e geneticamente menos complexos. Desta forma, procede-se à redução da complexidade fenotípica, movendo o fenótipo para um nível mais próximo do gene e de um mecanismo de transmissão genética também mais simples.

Um biomarcador consiste numa característica objetivamente quantificável, avaliável, sendo um indicador de processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas específicas a uma intervenção farmacológica. De uma maneira geral, um biomarcador é um indicador da presença ou da extensão de um processo biológico ligado diretamente a manifestações clínicas de uma patologia em particular. Existem vários tipos de biomarcadores, nomeadamente marcadores diagnósticos, de prognóstico e de estratificação de risco. Os conceitos de marcadores de traço e estado têm sido utilizados com maior frequência nas áreas da Psicologia e da Psiquiatria.

Apesar de se sobreporem parcialmente, os conceitos de endofenótipo e biomarcador referem-se a diferentes propriedades biológicas. Apesar de ambos serem mensuráveis, os biomarcadores indiciam uma disfunção ou característica morfológica que se encontra fortemente associada à doença física mas que poderá não ser hereditária. Alguns biomarcadores, no entanto, são endofenótipos.

O endofenótipo corresponde a um marcador de traço que se relaciona mais diretamente com o genótipo do que com as manifestações da perturbação, podendo ser utilizado para estudos geneticamente informados. Termos intimamente relacionados com marcadores de traço incluem o fenótipo elementar, fenótipo intermédio, marcador de risco, marcador de vulnerabilidade.

A estratégia dos endofenótipos foi inicialmente proposta para a investigação genética das patologias neuropsiquiátricas por Gottesman e Shields (1973).

O conceito de endofenótipo, neste contexto, diz respeito a um conjunto de défices quantitativos, hereditários, relacionados com traços patológicos da doença, que poderão ser avaliados através de métodos bioquímicos, endócrinos, neuroanatómicos, neurofisiológicos, neuropsicológicos e outros (Cannon & Keller, 2006; Gottesman & Gould, 2003; Gottesman & Shields, 1973; Turetsky et al., 2007).



Idealmente, deverá apresentar uma arquitetura genética mais simples, representando o produto de uma das vias patológicas conducentes à expressão da perturbação (Ritsner & Gottesman, 2009). Deverá ainda variar continuamente na população em geral e o seu nível deverá correlacionar-se com o risco genético individual, independentemente da sintomatologia e eventual diagnóstico, ou seja, deverá ser independente do estado.

O interesse crescente nos endofenótipos reflete o sucesso limitado que os estudos de *linkage* e de associação têm evidenciado no estudo da esquizofrenia, que se tem baseado sistematicamente nos diagnósticos clínicos como fenótipos.

Seguindo o conceito de Gottesman e Shields, assume-se assim que, quando o *loading* genético ou risco é suficientemente grande, mesmo fatores precipitantes menores poderão facilitar o desenvolvimento da doença. No entanto, se o risco genético de desenvolver a esquizofrenia for baixo, então, serão necessários fatores ambientais para possibilitar a expressão da doença.

Estes autores basearam-se em cinco fatores verificáveis nesta doença: (1) a patologia pode ser encontrada com vários graus de gravidade; (2) o risco de desenvolver esquizofrenia é maior em sujeitos que tenham muitos familiares afetados do que naqueles com um pequeno número de indivíduos afetados; (3) para determinado indivíduo, o risco de esquizofrenia aumenta em função da gravidade da doença nos familiares; (4) os indivíduos sem a patologia, mas ainda pertencentes ao espectro, podem ser considerados vulneráveis, mas nunca ultrapassam o limiar; (5) os distúrbios poligénicos deverão responder lentamente à seleção natural.

Tem existido um grande apelo ao estudo no domínio dos endofenótipos de nível neuronal (Barkus, Stirling, Hopkins, McKie & Lewis, 2007; Meyer-Lindenberg et al., 2006; Murray et al., 2008), de nível cognitivo (Barnett et al., 2007, Barnett, Jones, Robbins & Muller, 2007; Bombain et al., 2008; Filbey et al., 2008; Touloupoulou et al., 2007), neuroanatômico (Boos, Aleman, Cahn, Pol & Kahn, 2007; Marcelis et al., 2003; Van Haren, Bakker & Kahn, 2008), de atribuição de saliência (Jensen et al., 2008; Kapur, 2003), de resposta ao tratamento (Arranz & de Leon, 2007), de medidas de prognóstico (Verdoux et al., 1986), de expressão psicótica subclínica (Schurhoff et al., 2003, 2007; Stefanis et al., 2004) de fenótipos cerebrais dinâmicos em grupos de início precoce de psicose (Arango et al., 2008). Portanto, os endofenótipos poderão fornecer medidas mais apropriadas do risco genético dado que as estimativas de hereditariedade

baseadas na perturbação clínica poderão estar sobrestimadas devido às interações gene/ambiente.

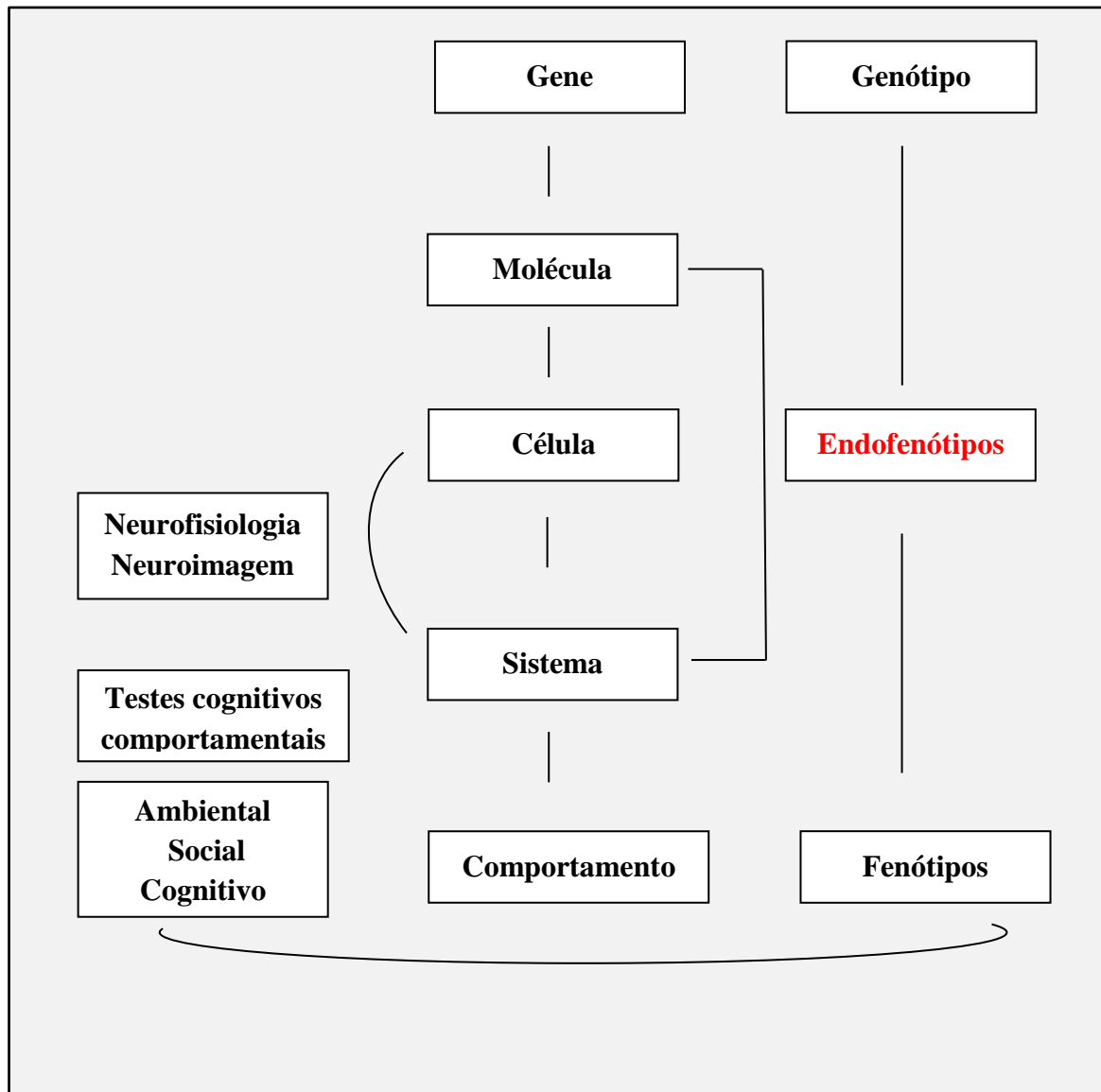


Figura 1. Esquema dos endofenótipos no âmbito investigacional

A primeira etapa nesta abordagem consiste em identificar e validar potenciais endofenótipos (Braff & Light, 2005).

A procura de endofenótipos relevantes é difícil na medida em que não há critérios *a priori* para decidir se um elemento particular da patologia reflete o efeito de um número reduzido ou até um único gene. Idealmente, um endofenótipo deveria ter um padrão simples de hereditariedade e deveria também ser o produto de uma via etiopatogénica que levaria à expressão da patologia. No entanto, e tendo em consideração que os endofenótipos são originados em polimorfismos genéticos e sabendo que os genes iniciam a regulação e a sua expressão neurobiológica aquando da

concepção, há que ter em conta que, quando são estudados na adultícia, a sua expressão poderá estar alterada por fatores não genéticos, tais como eventos desenvolvimentais, o envelhecimento *per se*, lesões traumáticas, administração de fármacos ou o uso de drogas.

Uma forma de verificar o impacto neurobiológico da ação dos genes, sem o risco de confundidores, tais como a medicação, a institucionalização, os hábitos tabágicos, entre outros, é estudar familiares em primeiro grau saudáveis dos doentes com esquizofrenia. Os familiares em primeiro grau partilham uma percentagem elevada da sequência genética do doente e provavelmente são portadores de genes de susceptibilidade para a doença em grau maior do que na população em geral, os quais poderão produzir anomalias neurobiológicas nas vias conducentes ao aparecimento da psicose, apesar de insuficientes para originarem o quadro clínico total (McDonald & Murray, 2008).

A translação do conceito de endofenótipo para estratégias investigacionais obriga à existência de critérios explícitos. Assim, os critérios utilizados na definição dos endofenótipos, propostos por Gershon e Goldin (1986), reiterados por Leboyer (1998) e citados por Marques-Teixeira (2005a), são os seguintes:

- (1) os endofenótipos associam-se com a doença na população geral;
- (2) os endofenótipos são hereditários e portanto, são encontrados mais frequentemente nos familiares biológicos do doente comparativamente à população geral;
- (3) os endofenótipos são independentes do estado clínico (manifestam-se independentemente da fase ativa/inativa da patologia);
- (4) nas famílias, o endofenótipo e a doença co-segregam-se, ou seja, a doença é mais prevalente entre os familiares que manifestam o marcador comparativamente àqueles que não o apresentam;
- (5) são mensuráveis nos indivíduos afetados e nos não afetados.

O primeiro critério para a definição de um endofenótipo é, portanto, o da especificidade diagnóstica. Este critério não poderá, entretanto, ser considerado de modo absoluto. Por exemplo, alguns estudos recentes apontam para uma considerável sobreposição sintomática entre esquizofrenia e perturbação afetiva bipolar (Berrettini, 2003, 2004; Cardno, Rysdijk, Sham, Murray & McGuffin, 2002; Detera-Wadleigh & McMahon, 2006; Vallès, Van Os, Guillamat & Gutiérrez, 2000). Estes estudos são

consistentes com a noção de algum grau de suscetibilidade partilhada para estas patologias e, como tal, alguns endofenótipos poderão ser partilhados. Os estudos de famílias têm consistentemente evidenciado a existência de taxas mais elevadas de perturbação esquizoafetiva, bem como de depressão unipolar entre os familiares em primeiro grau de doentes com esquizofrenia (Gershon et al., 1988; Maier et al., 1993) e entre familiares em primeiro grau de doentes com perturbação bipolar (Gershon et al., 1982; Weissman et al., 1984).

Idealmente, um endofenótipo também deveria ser um parâmetro estável, estado independente, estando presente antes do início da doença, devendo ser encontrado nos indivíduos agudamente doentes, bem como naqueles em remissão e nos doentes crónicos.

Esta nova abordagem encerra grande entusiasmo, apesar de que alguns geneticistas têm vindo a sugerir que esta talvez não possa conduzir a melhores resultados visto que a sua estrutura genética será provavelmente tão complexa como a doença propriamente dita (Flint & Munafo, 2007). Assim sendo, a investigação genética das patologias complexas levanta ainda muitos desafios e todas as contribuições para uma melhor elucidação das mesmas serão com certeza bem recebidas.

Um vasto conjunto de endofenótipos candidatos tem sido sugerido na área da investigação da esquizofrenia, incluindo alterações eletrofisiológicas, cognitivas, anomalias estruturais cerebrais, anomalias físicas minor, défices na identificação olfativa e ainda alterações bioquímicas, tais como do fator neurotrófico derivado do cérebro e o fator de crescimento nervoso (Buckley, Pillai, Evans, Stirewatt & Mahadik, 2007). Refletem variados tipos de anomalia funcional cerebral e são bastante importantes, na medida em que poderão alargar os horizontes na investigação etiológica da esquizofrenia e, ainda mais importante, contribuir para a definição de novas estratégias na prevenção, na intervenção e no tratamento.

Até ao momento atual, nenhuma das medidas investigadas evidencia um perfil satisfatório em termos de validade preditiva, facilidade de aplicação e custos acessíveis, que possibilitem a sua utilização em larga escala (Ritsner & Gottesman, 2009).

A capacidade que for exibida na utilização de endofenótipos na compreensão da doença e do tratamento poderá ser crítica para o progresso nesta área.

## **1. Endofenótipos cognitivos**

As funções cognitivas dizem respeito à capacidade que os indivíduos apresentam de adquirir conhecimentos, processar pensamentos e/ ou informação e a compreensão do mundo interior e exterior, através de um conjunto de processos mentais que envolvem a percepção, a memória, a criação de imagens, do pensamento, da consciência e do juízo crítico.

Quando se consulta a literatura científica relativa ao funcionamento cognitivo nos doentes que sofrem de esquizofrenia, sobressai um dos raros pontos em relação aos quais existe alguma homogeneidade: o da existência de défices significativos (Heinrichs, Miles, Ammari & Muharib, 2013; Keefe, 2008). Assim, está bem documentado que estes doentes evidenciam défices em vários domínios cognitivos, nomeadamente ao nível da memória verbal, da memória de trabalho, das funções executivas, da atenção e da velocidade de processamento da informação, no contexto de um défice intelectual de base generalizado (Chan, Stone & Hsi, 2011; Dickinson, Schaefer & Weinberger, 2013; Reichenberg & Harvey, 2007) e os estudos de meta-análise nesta área têm demonstrado que o défice atinge um desvio padrão abaixo da média (Dickinson, Ramsey & Gold, 2007; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone & Seidman, 2009; Reichenberg & Harvey, 2007).

Estes défices são características nucleares da patologia em muitos doentes, até porque se encontram presentes no início da patologia (Addington & Addington, 2002; Elvevag & Goldberg, 2000; Heinrichs & Zakzanis, 1998; MacCabe, 2008; Woodberry, Giuliano & Seidman, 2008) e alguns dos indivíduos que mais tarde desenvolvem esquizofrenia apresentam disfunção cognitiva durante a infância e a adolescência (Jones et al., 1994; Reichenberg et al., 2010). Assim, os resultados de uma meta-análise onde se estudava o QI pré-mórbido em pessoas que desenvolviam mais tarde esquizofrenia sugeriam a presença de pelo menos um défice cognitivo ligeiro (Woodberry et al., 2008).

Variados estudos reportam consistentemente o atingimento cognitivo nos indivíduos durante os pródromos de esquizofrenia (Eastvold, Heaton & Cadenhead, 2007), sobretudo no que diz respeito a populações constituídas por indivíduos jovens do sexo masculino (Reichenberg, Weiser, Rabinowitz, Caspi & Schmeidler, 2002; Reichenberg et al., 2005; David et al., 1997). Segundo inúmeros autores, quando se desenvolve o primeiro surto psicótico, os défices cognitivos são já bastante relevantes

(Bilder et al., 2000; Delisi et al., 1995; Hoff et al., 1999; Mohamed, Paulsen, O’Leary, Arndt & Andreasen, 1999; Kremen et al., 1998; Stirling et al., 2003), mesmo nos doentes pós primeiro surto que nunca realizaram terapêutica antipsicótica, os quais exibem também défices cognitivos (Brickman et al., 2004; Mohamed et al., 1999; Saykin et al., 1994). Aliás, segundo Bilder e colaboradores (2000), a utilização deste tipo de fármacos não tem impacto significativo a este nível. Os défices persistem no curso da patologia, não estando relacionados com a sua duração (Heaton et al., 2001; Kurtz et al., 2005; Kremen, Seidman, Faraone, Toomey & Tsuang, 2000; Elvevag & Goldberg, 2000). Assim, a maior parte dos estudos relata que o défice ocorre nos anos próximos à eclosão dos sintomas produtivos. Mais significativo ainda é o facto de os défices cognitivos precederem o aparecimento dos sintomas floridos, persistindo com a presença dos mesmos.

Tem sido especulado que deverá existir uma suscetibilidade genética para o desenvolvimento destes défices, dado que estes também se encontram nos familiares assintomáticos dos doentes com esquizofrenia, apesar da sua intensidade atenuada (Dickinson et al., 2007; Gur et al., 2007a,b; Keefe et al., 1994; Snitz, MacDonald & Carter, 2006; Touloupoulou et al., 2007). Aparentemente, estes défices têm aproximadamente metade da magnitude daqueles descritos na esquizofrenia (Nuechterlein, Green & Kern, 2008).

Falar em homogeneidade no que toca ao funcionamento cognitivo nestes doentes pode, no entanto, revelar-se uma falácia: apesar de esta perturbação poder ser considerada central à patologia, existe uma heterogeneidade marcada entre os doentes que evidenciam diferenças no que toca ao grau de défice generalizado e nas várias funções neuropsicológicas específicas que se encontram mais atingidas.

Assim, uma proporção relativamente pequena de doentes com funcionamento cognitivo preservado também existe (Holthausen et al., 2002). As estimativas relativas à proporção de indivíduos com esquizofrenia com funcionamento cognitivo preservado oscilam à volta de 20 a 25%. No entanto, estes doentes demonstram um funcionamento cognitivo que é consideravelmente mais baixo do que seria expectável tendo em consideração o seu nível educacional e os níveis de funcionamento pré-mórbido (Kremen et al., 2000).

As explicações relativas à preservação cognitiva destes doentes utilizando conceitos da teoria neurodesenvolvimental consideram que nestes indivíduos terá ocorrido um menor número de adversidades neurodesenvolvimentais e, por isso, menos

sintomas pré-mórbidos, motores e comportamentais, bem como uma idade de início mais tardia, menor gravidade dos sintomas negativos e maior número de sintomas positivos, nomeadamente paranóides (Russo, Murray & Reichenberg, 2013). Portanto, constituiriam um grupo de doentes menos graves, no *continuum* entre formas particularmente devastadoras e formas relativamente benignas da esquizofrenia.

Outra explicação possível recorre ao conceito de reserva funcional cerebral: os indivíduos podem desenvolver um conjunto de reservas cognitivas, devido à sua predisposição genética ou a fatores ambientais, como a estimulação pelo estudo, as quais atuariam como fatores protetores ao compensar as disfunções cerebrais próprias da patologia (Russo, Murray & Reinchenberg, 2013).

No que respeita à esquizofrenia, a noção de reserva cognitiva (Satz, 1993) deve ser encarada segundo um modelo ativo. De acordo com este modelo, os indivíduos com maior inteligência ou com maior escolaridade terão redes neuronais mais extensas e eficientes, pelo que, sempre que haja uma disfunção cerebral, estas redes conseguem compensar as alterações instaladas através quer da facilitação de vias alternativas para o processamento da informação, quer pela cativação de mais redes disponíveis para o processamento cognitivo normal (Marques-Teixeira, 2011). Assim, a reserva cognitiva refere-se à capacidade de rentabilizar, de modo adaptativo, as redes neuronais menos sujeitas a disfunções e/ou lesões, para compensar o aumento lesional (Marques-Teixeira, 2011), processando as tarefas de modo mais eficiente.

Por outro lado, a gravidade dos sintomas não está associada à gravidade dos défices cognitivos; os estudos indicam que o efeito moderador destas variáveis relacionadas diretamente com a doença é bastante limitado, pois os sintomas positivos e a gravidade da psicopatologia não mostraram uma associação significativa com a gravidade do comprometimento cognitivo (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Dickinson, Ramsey & Gold, 2007; Aleman, Hijman, de Haan & Kahn, 1999). Existe, contudo, alguma consistência na associação entre sintomas negativos e gravidade dos défices cognitivos, em particular nos défices das funções executivas (Bell & Mishara, 2006; Green, Kern, Braff & Mintz, 2000; Henry, Crawford & Phillips, 2005; Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001), do mesmo modo que existe uma grande inconsistência na relação entre sintomas positivos e funcionamento neuropsicológico (Aleman et al., 1999; Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001).

O comprometimento das funções cognitivas observado na esquizofrenia tem sido relacionado com o funcionamento social (Lieberman, 1998), o desemprego

(McGurk & Meltzer, 2000; Velligan, Bow-Thomas, Mahurin, Miller & Halgunseth, 2000), com a ocorrência de recaída (Fenton, Blyler & Heinssen, 1997; Patterson et al., 2002), o prognóstico (Carlsson, Nyman, Ganse & Cullberg, 2006) e com os custos económicos (Gilmer et al., 2004; Sevy & Davidson, 1995), estando também relacionado com a comorbilidade médica nesta patologia (Buchanan, Holstein & Breier, 1994; George et al., 2000).

Os numerosos estudos que reportam desempenhos comprometidos nos testes de avaliação cognitiva são a evidência mais importante da relevância destes défices na esquizofrenia, pelo que não é possível fazer uma avaliação completa da patologia sem incluir na mesma a dimensão e gravidade da disfunção cognitiva (Marques-Teixeira, 2003), questão que foi relevante no desenho deste trabalho empírico.

Segundo Keefe, Eesley e Poe (2005), noventa e oito por cento dos doentes apresenta desempenhos mais baixos nos testes cognitivos em relação ao que seria expectável, tendo em consideração o nível educacional dos seus pais.

Em vários domínios cognitivos, o comprometimento médio pode atingir até dois desvios *standards* abaixo das pontuações obtidas pelos indivíduos são (Harvey & Keefe, 1997; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Saykin et al., 1991).

Por outro lado, as comparações entre gémeos monozigóticos discordantes para a esquizofrenia sugerem que quase todos aqueles que sofrem de esquizofrenia evidenciam piores desempenhos nos testes cognitivos relativamente aos gémeos não afetados (Goldberg et al., 1990; Goldberg et al., 1995).

Outros estudos reportam a existência de grupos de doentes com esquizofrenia que apresentam défices cognitivos graves e difusos no início da vida adulta (envolvendo múltiplos domínios cognitivos), o que poderá, para alguns destes indivíduos, ter existido antes da emergência dos sintomas diagnósticos (Braff, Heaton, Cullum, Grant & Zisook, 1991; Goldstein & Shermansky, 1995).

Estudos recentes apontam para a existência tanto de défices cognitivos globais, como de défices mais específicos (Dickinson, Iannone, Wilk & Gold, 2004; Wang et al., 2010), pelo que na avaliação neuropsicológica de doentes com esquizofrenia têm sido utilizados dois tipos de índices de avaliação: as medidas gerais de avaliação de inteligência e os *scores* compostos, obtidos a partir de baterias de testes que agrupam múltiplos instrumentos

Relativamente aos primeiros, vários autores têm demonstrado que os indivíduos que mais tarde desenvolvem esquizofrenia apresentam uma capacidade cognitiva global



(medida através de testes de avaliação do QI) inferior comparativamente a indivíduos que não desenvolverão a referida patologia (Aylward, Walker & Bettes, 1984; Woodberry, Giuliano & Seidman, 2008; Sorensen et al., 2010; Lane & Albee, 1964; Jones & Offord, 1975).

Weickert e colaboradores (2000) utilizaram uma medida de QI prévio e atual para definir três subgrupos de doentes com esquizofrenia: a) grupo com diminuição do QI pré-mórbido e atual e compromisso neurocognitivo global; b) grupo que agregaria pelo menos 50% dos indivíduos com QI pré-mórbido intacto, mas QI atual reduzido, sugerindo a ocorrência de um declínio cognitivo nas fases precoces da patologia, sobretudo circunscritas às funções executivas, atenção e memória episódica; c) um outro grupo apresentaria QI atual e pré-mórbido dentro dos limites da normalidade, evidenciando défices subtis ao nível das funções executivas. Reichenberg e colegas (2002; 2005) reportaram também este tipo de resultados.

Outro estudo conduzido por Mesholam-Gately e colaboradores (2009) e que incluiu quarenta e sete trabalhos numa meta-análise de primeiros episódios de esquizofrenia demonstrou a existência de défices médios a elevados em dez domínios neuropsicológicos (diferenças médias estandardizadas *d* de Cohen ou *effect sizes* entre  $-0.64$  e  $-1.20$ ), incluindo um domínio cognitivo global (*effect sizes* de  $-0.91$ ), o qual era composto principalmente por testes de QI. Estes autores também concluíram que a magnitude e a extensão dos défices cognitivos no primeiro episódio psicótico foram similares ao nível de défices observados nos doentes com esquizofrenia crónica, o que atesta a estabilidade temporal destes mesmos défices.

Relativamente a capacidades cognitivas específicas, os estudos indicam que praticamente todos os domínios avaliados podem apresentar défices, apesar de os doentes não evidenciarem o mesmo padrão de atingimento (Saykin et al., 1991).

De acordo com Nuechterlein et al. (2004), os domínios que consistentemente têm sido apontados como comprometidos na esquizofrenia são a memória de trabalho, a atenção e vigilância, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual, velocidade de processamento e a cognição social.

Portanto, os doentes com esquizofrenia evidenciam um défice generalizado e significativo ao nível cognitivo (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately et al., 2009), podendo-se considerar que qualquer défice neuropsicológico específico ocorre no contexto de um atingimento intelectual global.

Relativamente ao curso do défice cognitivo na esquizofrenia, parece existir um padrão estável na sua evolução. Alguns défices poderão estar presentes na infância, seguidos por um declínio antes do primeiro episódio. A gravidade deste declínio acentua-se aquando do desenvolvimento da psicose, mantendo-se depois aparentemente estável durante alguns anos.

Cornblatt e Keilp (1994) demonstraram que os indivíduos geneticamente vulneráveis à esquizofrenia apresentam défices cognitivos e, antes mesmo da eclosão da patologia, os indivíduos evidenciam comprometimento em várias áreas cognitivas (Davidson et al., 1999); também têm sido documentados défices cognitivos em indivíduos considerados em “ultra alto risco” de desenvolvimento de esquizofrenia (Yung & McGorry, 1996; Brewer et al., 2003; Hawkins et al., 2004). Outros estudos evidenciam consistentemente o enfraquecimento cognitivo em indivíduos durante os pródromos de esquizofrenia. Estes estudos dizem respeito a populações constituídas por indivíduos jovens do sexo masculino (David, Malmberg, Brandt, Allebeck & Lewis, 1997; Reichenberg et al., 2002, 2005). Quando se desenvolve o primeiro surto psicótico, os défices cognitivos são já bastantes relevantes (Bilder et al., 2000; Delisi et al., 1995; Hoff et al., 1999; Mohamed et al., 1999; Stirling et al., 2003). Os doentes pós-primeiro surto que nunca realizaram terapêutica antipsicótica exibem também défices cognitivos (Brickman et al., 2004; Mohamed et al., 1999; Saykin et al., 1994) e aparentemente a utilização deste tipo de fármacos não tem impacto significativo a este nível (Bilder et al., 2000).

Por outro lado, os doentes recuperados após um surto psicótico não parecem demonstrar alterações importantes a nível cognitivo, apesar da melhoria significativa dos sintomas com o tratamento (Hughes et al., 2002; Nopoulos, Flashman, Flaum, Arndt & Andreasen, 1994; Sweeney, Haas, Keilp & Long, 1991).

Relativamente à alteração longitudinal a nível cognitivo, existem resultados contraditórios. Alguns autores têm reportado (Saykin et al., 1994; Bilder et al., 1992; Davidson et al., 1995; O'Donnell et al., 1995) um comprometimento do défice cognitivo em associação à duração da doença, o que apoiaria a hipótese neurodegenerativa da esquizofrenia. Outros (Goldberg, Hyde, Kleinman & Weinberger, 1993; Heaton & Drexler, 1987; Hyde et al., 1994; Gold, Arndt, Nopoulos, O'Leary & Andreasen, 1999) referem que os doentes mais velhos não manifestam maior comprometimento cognitivo comparativamente aos mais jovens. Contrariamente às patologias degenerativas, existem evidências provenientes de estudos longitudinais e

transversais de que no curso médio da patologia se regista uma estabilidade cognitiva, ou seja, com a cronicidade não se verifica uma exacerbação da deterioração (Gold et al., 1999; Goldstein & Zubin, 1990; Heaton et al., 2001; Stirling et al., 2003). Mais tardiamente, um subgrupo de doentes poderá apresentar outra dinâmica no funcionamento cognitivo, com uma rápida evolução para estados demenciais (Bowie, Reichenberg, Patterson, Heaton & Harvey, 2006).

Os familiares não psicóticos de doentes com esquizofrenia também demonstraram défices cognitivos estáveis. Uma meta-análise que avaliou 43 pontuações de testes neuropsicológicos de 58 estudos evidenciou também diferenças mais pequenas relativamente ao grupo controlo, comparativamente aos doentes (Snitz et al., 2006).

Segundo alguns autores (Hallmeyer et al., 2005), algumas funções cognitivas poderão, aliás, evidenciar a capacidade de identificar subtipos de esquizofrenia geneticamente distintos, podendo reunir critérios para a sua qualificação como endofenótipos na esquizofrenia. Mais recentemente foi proposto que a conhecida heterogeneidade desta patologia seria melhor caracterizada em termos de prognóstico funcional e recuperação, através dos défices cognitivos e não através dos sintomas mais floridos.

A futura investigação nesta área deverá envolver a validação da utilidade de potenciais novos endofenótipos. A capacidade que for exibida na utilização de endofenótipos na compreensão da doença e do tratamento poderá ser crítica para o progresso nesta área.

Em seguida, serão abordados com maior pormenor alguns aspetos do funcionamento cognitivo que reúnem condições para serem considerados candidatos a endofenótipos da esquizofrenia.

### **1.1. Atenção**

A atenção refere-se à capacidade de detetar um evento no contexto de um fluxo sensorial complexo. Trata-se de uma função cognitiva que desempenha um papel modulatório entre outros sistemas de processamento de informação, que facilita o desempenho eficaz de tarefas em face da sobrecarga de informação.

As primeiras descrições de doentes com esquizofrenia já pontuavam a existência de défices atencionais, antes mesmo do advento da neuropsicologia formal

(Reinchenberg, 2010). Os défices atencionais têm sido considerados características centrais à esquizofrenia e são dos mais extensivamente estudados, como é revelado pelos estudos de Calkins e colaboradores, 2010; Gur e colegas., 2007a,b; Cornblatt & Keilp, 1994; Kremen, Seidman, Faraone, Pepple & Tsuang, 1992; Mesholam-Gately, 2009.

Existe uma literatura científica abrangente nesta área, tendo os estudos na generalidade evidenciado a existência de défices (Mesholam-Gately et al., 2009; Birkett et al., 2007), em especial no *Continuous Performance Test* (CPT), instrumento extensivamente utilizado nesta avaliação.

Os estudos de meta-análise colocam em evidência défices moderados a graves neste domínio (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti & Clare, 2005; Dickinson, Ramsey & Gold, 2007). Assim, no trabalho de meta-análise de Heinrichs & Zakzanis (1998), estes autores demonstraram a existência de défices moderados nas provas de atenção auditiva ( $d = 0.62$ ) e défices mais marcados nas medidas de atenção sustentada ( $d = 1.18$ ). Mais recentemente, Heinrichs (2005) demonstrou a existência de um grande *effect size* (de mais de 1.0) para défices de atenção sustentada.

Estes défices atencionais ocorrem em indivíduos que nunca foram medicados com antipsicóticos, tal como nos indivíduos medicados com aqueles fármacos (Keefe et al., 2007; Finkelstein, Cannon, Gur, Gur & Moberg, 1997) e ocorrem também em diferentes estádios da patologia (Bhojraj et al., 2010; Keefe et al., 2006; Nuechterlein et al., 1992).

É importante reter que os défices atencionais poderão levar à disrupção de outros domínios. No entanto, este atingimento cognitivo explica apenas uma pequena proporção da variância em outros domínios cognitivos na esquizofrenia (Keefe et al., 2006; Goldberg, David & Gold, 2003).

Os familiares biológicos não psicóticos dos sujeitos com esquizofrenia também evidenciam défices na realização do CPT (Gur et al., 2007b; Kremen & Hoff, 2004; Calkins et al., 2010; Gur et al., 2007b).

A literatura científica tem atribuído aos défices atencionais uma elevada hereditabilidade (Calkins et al., 2010; Chen et al., 1998; Cornblatt, Risch, Faris, Friedman & Erlenmeyer-Kimling, 1998; Greenwood et al., 2007; Gur et al., 2007b).

No entanto, um estudo recente, que avaliava a hereditabilidade do desempenho em testes de atenção que não envolviam o CPT, não demonstrava a existência de níveis

significativos de hereditabilidade (Wang et al., 2010), pelo que se pode afirmar que a questão do potencial endofenotípico da atenção se mantém em aberto, até porque muitas das características enunciadas anteriormente sugerem tratar-se de um bom candidato.

## **1.2. Memória de Trabalho**

Os défices ao nível da memória de trabalho têm sido extensivamente estudados em indivíduos com esquizofrenia e estão subjacentes a muitas perturbações cognitivas que se encontram associadas à perturbação (Goldman-Rakic, 1994).

Habitualmente descrita como um sistema de armazenagem de capacidade limitada para a manutenção e a manipulação temporária da informação, a memória de trabalho permite a manutenção das representações mentais em estado ativado, ao serviço do processamento cognitivo e do comportamento que está a ocorrer.

Os instrumentos de avaliação da memória de trabalho podem ser divididos em dois grupos: por um lado, aqueles que avaliam apenas as funções de manutenção transitória da informação e por outro, as que envolvem a avaliação da capacidade de também realizar a manipulação e a manutenção da informação, consideradas já na charneira com as funções executivas. Os estudos de memória de trabalho relacionados com as funções executivas envolvem provas de vigilância, manutenção da informação e a manipulação da mesma, tal como é o caso das sequências letras-números da WMS. Os testes de memória de trabalho fornecem, assim, um paradigma para a compreensão das funções executivas, tendo sido extensivamente estudadas na esquizofrenia (Lee & Park, 2005). Deste modo, a memória de trabalho é considerada a base do controlo executivo, dado que as regras das tarefas necessitam de estar permanentemente ativadas no sentido de influenciar a seleção e o direcionamento de outras funções cognitivas (Dickinson, Goldberg, Gold, Elvegag & Weinberger, 2011).

Os indivíduos com esquizofrenia mostram consistentemente défices significativos da memória de trabalho em variado tipo de tarefas, tendo sido demonstrado que os maiores défices se verificam naquelas que envolvem manipulação e manutenção da informação (Lee & Park, 2005).

Os *effect sizes* obtidos nos testes de memória de trabalho não são dos mais elevados, quando confrontados com a restante literatura na área cognitiva da esquizofrenia. Lee e Park (2005) encontraram um *effect size* total para a memória de

trabalho de 0.45, valor substancialmente inferior ao *effect size* global (0.92 no estudo de Heinrichs & Zakzanis (1998) e 0.98 no estudo de Dickinson e colaboradores (2007). Esta discrepância pode explicar-se considerando que o comprometimento da memória de trabalho é substancialmente amplificado no âmbito de outros processos cognitivos.

A utilização de paradigmas mais complexos para demonstração de défices executivos graves evidencia *effect sizes* maiores (Gur et al., 2007b). Assim, Horan e colaboradores (2008) compararam o desempenho em paradigmas de memória de trabalho verbal simples vs complexas em indivíduos com esquizofrenia, seus familiares e controlos, tendo obtido valores elevados para os doentes para os paradigmas mais executivos e médios para os paradigmas mais simples.

Os défices da memória de trabalho evidenciam uma grande estabilidade, dado que se encontram em todas as fases da patologia (Gur et al., 2007a,b; Mesholam-Gately et al., 2009; Keefe et al., 2006; Lee & Park, 2005; Heaton et al., 2001), estão presentes com a utilização ou não de medicação antipsicótica (Barch et al., 2001; Keefe et al., 2007), não sendo secundários aos sintomas clínicos da esquizofrenia (Heaton et al., 2001).

Outra questão a considerar é que os familiares não psicóticos de indivíduos com esquizofrenia demonstram défices menores, mas significativos, ao nível desta função (Conklin, Curtis, Calkins & Iacono, 2005; Horan et al., 2008; Snitz et al., 2006), pelo que o desempenho nas tarefas de memória de trabalho evidencia uma hereditabilidade significativa, tanto em indivíduos sãos (0.43 – 0.49) (Ando, Ono & Wright, 2001; Hansell et al., 2005), como nas famílias de indivíduos com esquizofrenia (Calkins et al., 2010; Tuulio-Henriksson et al., 2002; Greenwood et al., 2007; Husted, Lim, Chow, Greenwood & Bassett, 2009).

Na esquizofrenia, a neuroanatomia funcional da memória de trabalho tem sido bastante estudada, sabendo-se atualmente que o córtex dorsolateral pré-frontal e o sistema dopaminérgico, conjuntamente com o córtex parietal posterior, estão centralmente envolvidos (Wager & Smith, 2003; Cannon et al., 2005; Seidman et al., 2006).

Estes achados têm sido corroborados por estudos de neuroimagem funcional, onde se evidenciam anomalias do funcionamento pré-frontal durante a realização de tarefas de memória de trabalho (Glahn et al., 2005).

Em face dos resultados de inúmeros estudos de avaliação desta capacidade em indivíduos com esquizofrenia, o comprometimento da memória de trabalho tem vindo a ser considerado um endofenótipo putativo.

### **1.3. Aprendizagem verbal e memória**

A associação entre esquizofrenia e défices ao nível da aprendizagem e memória verbais também se encontram bem estudados; estes também são considerados dos défices mais graves que qualificam a patologia (Aleman et al., 1999; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Seidman, Cassens, Kremen & Pepple, 1992; Cirillo & Seidman, 2003), com *effect sizes* oscilando entre 1.0 – 1.5 desvios padrão da normalidade.

Estes défices aparentemente são estáveis, ocorrendo em diferentes fases da psicose (Cirillo & Seidman, 2003; Kristian, Beers, Kmiec, Keshavan & Sweeney, 2004; Kravariti, Morris, Rabe-Hesketh, Murray & Frangou, 2003; Turetsky et al., 2002; Tuulio-Henriksson, Partonen, Suvisaari, Haukka & Lönnqvist, 2004; Mesholam-Gately et al., 2009) e existem previamente à instalação da patologia, não sendo influenciados significativamente pelo uso dos fármacos antipsicóticos (Thornton, Van Snellenberg, Sepehry & Honer, 2006).

Os familiares biológicos dos indivíduos com esquizofrenia também evidenciam défices ao nível da aprendizagem e memória verbais, mas geralmente estes são mais ligeiros (Gur et al., 2007b; Faraone et al., 1999; Kremen & Hoff, 2004; Cirillo & Seidman, 2003; Faraone et al., 1995; Faraone et al., 2000), o que sugere que estas perturbações devem refletir características intrínsecas da patologia.

A memória nos adultos jovens evidencia uma elevada hereditabilidade, havendo evidência de que os défices a este nível na esquizofrenia também o sejam (Husted et al., 2009; Wang et al., 2010; Calkins et al., 2010).

Da conjugação destes dados, a memória tem sido considerada uma boa candidata a endofenótipo putativo da esquizofrenia.

### **1.4. Funções executivas**

As funções executivas são capacidades cognitivas de elevada ordem de complexidade, podendo ser definidas como o conjunto de processos que estão

envolvidos na manutenção e na mudança das respostas cognitivas e comportamentais às exigências ambientais, permitindo, assim, o controlo da ação e um comportamento dirigido por objetivos de longo prazo (Palmer & Heaton, 2000). As atividades subjacentes incluem a abstração e planeamento, raciocínio e capacidade de resolução de problemas, iniciação de comportamentos, automonitorização dos mesmos, flexibilidade mental e inibição de respostas imediatas e desadaptativas na prossecução de objetivos de longo termo (Palmer & Heaton, 2000).

Dada a extensão e diversidade de funções que se incluem nesta dimensão, pode considerar-se que um dos maiores desafios da neuropsicologia moderna é caracterizar e medir as funções executivas e os seus défices (Barbosa, Peixoto & Silveira, 2011).

Teoricamente, os défices executivos podem ser explicados como uma falência ao nível do sistema atencional supervisor (Supervisory Attentional System – SAS, Norman & Shallice, 1986), já que este sistema entra em ação quando o controlo rotineiro do comportamento não é satisfatório, como em situações novas ou situações que requerem a supressão de respostas dominantes ou habituais.

De acordo com Harvey & Sharma (2002), o défice executivo é uma característica muito frequente na esquizofrenia, sendo apenas ultrapassado pelo défice do juízo crítico para a patologia.

Os estudos na esquizofrenia têm demonstrado que também estas funções se encontram comprometidas (Gur et al., 2007a,b; Kremer & Hoff, 2004; Seidman et al., 1995). No entanto, os resultados nesta área têm apresentado variações consideráveis, dependendo muito do tipo de instrumentos utilizados e do tipo de amostra em estudo, pelo que ainda não há consensos relativamente à possibilidade de se considerarem bons potenciais biomarcadores.

Nos estudos de meta-análise, os doentes com esquizofrenia evidenciam défices graves ao nível das funções executivas (Knowles, Davis & Reichenberg, 2010; Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001), apesar do grau de disfunção executiva variar muito nestes doentes (Goldstein, 1994; Palmer et al., 1997).

A maior parte dos investigadores reporta a inexistência de associação entre a gravidade da psicopatologia e os défices executivos (Abbruzzese, Ferri & Scarone, 1997), apesar de uma relação diferencial dependendo do tipo de sintomas. Assim, a gravidade dos sintomas positivos parece geralmente evidenciar uma relação mínima com a gravidade dos défices executivos na esquizofrenia (Morris, Rushe, Wooddruffe & Murray, 1995; Voruganti, Heslegrave & Award, 1997), enquanto os sintomas negativos



parecem estar insistentemente mais associados a um comprometimento do funcionamento executivo.

Um assunto relacionado diz respeito à associação entre défices das funções executivas e baixo *insight* para a patologia. Vários investigadores (Young, Davila & Scher, 1993; Lysaken & Bell, 1994; Voruganti et al., 1997) reportam a existência de uma associação entre um pior desempenho no WCST e a ausência de juízo crítico para a patologia. Este achado não é, no entanto, consensual.

O WCST avalia a capacidade de abstração, de inibição de respostas inapropriadas e ainda a mudança de estratégias cognitivas em resposta a alterações do contexto (Strauss, Sherman & Spreen, 2006). No entanto, este instrumento tem falhas óbvias em termos de especificidade cognitiva podendo não refletir de modo rigoroso os variados aspetos da disfunção cognitiva (Baddeley et al., 1997; Gouveia, Brucki, Malheiros, & Bueno, 2007; Wilson, Alderman, Burgess, Emslie & Evans, 1996).

A estrutura multidimensional do WCST implica um melhor esclarecimento da natureza das alterações cognitivas que este teste avalia. Do ponto de vista cognitivo, o desempenho neste teste depende, entre outros fatores, da integridade da memória de trabalho, dado que é necessário que os indivíduos armazenem e utilizem informação de ordenações completas, ao mesmo tempo que processam informação em cada nova carta apresentada (Berman et al., 1995; Cohen & O'Reilly, 1995, citados por Marques-Teixeira, 2005b). De acordo com Greve e colaboradores (1986, citado por Marques-Teixeira, 2005b), existem três grandes tipos de processos cognitivos qualitativamente diferentes que estão na base do desempenho do WCST. Estes processos são o de formação de conceitos e perseveração, muito dependente do sistema da memória de trabalho; o da incapacidade de resolução de problemas; e o da incapacidade para manter uma regra, que corresponde à atenção sustentada.

A análise mais fina do perfil de disfunção cognitiva entre os doentes com esquizofrenia beneficia da utilização de outros testes que também avaliam estas funções. Outro teste extensivamente utilizado neste tipo de investigações é o Stroop. Este teste fornece bastante informação útil, sobretudo quando se pretende avaliar as funções relacionadas com o controlo mental e a flexibilidade das respostas, funções que integram o conjunto executivo. No plano clínico, este teste também avalia a capacidade dos doentes com esquizofrenia utilizarem o contexto para orientarem a inibição atencional (Marques-Teixeira, 2005b).

Com o intuito de conseguir uma elevada validade ecológica neste tipo de avaliação, foi desenvolvida a BADS, bateria de avaliação, cujo desempenho implica funcionamento intacto do SAS. Este instrumento é especialmente sensível às competências envolvidas nas necessidades enfrentadas pelos doentes na sua vida diária, pelo que se poderá considerar que traduz melhor, de um ponto de vista comportamental, a disfunção frontal.

Os familiares não psicóticos de doentes com esquizofrenia também demonstraram défices cognitivos estáveis nesta área. Uma meta-análise que avaliou 43 pontuações de testes neuropsicológicos em 58 estudos evidenciou também diferenças, apesar de mais pequenas, relativamente ao grupo controlo, comparativamente aos doentes (Snitz et al., 2006).

No entanto, apesar da generalidade dos estudos ter vindo a demonstrar a existência de défices ao nível destas funções, os resultados têm variado bastante, dependendo dos instrumentos utilizados, pelo que o seu potencial na definição de endofenótipos também se tem mostrado variável. Por outro lado, dada a natureza multidimensional do construto das funções executivas, as várias medidas destas funções não evidenciam o mesmo potencial enquanto candidatos a endofenótipos.

## **2. Endofenótipos neurofisiológicos**

O EEG, descoberto por Hans Berger nos anos 20, foi a primeira técnica eletrofisiológica utilizada na avaliação da atividade cerebral nos doentes com esquizofrenia. Desde então, e sobretudo a partir da década de 70, muitos estudos que utilizam este método não invasivo e economicamente acessível para avaliar a função neurofisiológica reiteram a existência de anomalias nos traçados dos indivíduos com esta patologia.

Um dos avanços mais importantes na investigação baseada no EEG foi o desenvolvimento de uma técnica – PRE – que permite isolar a atividade cerebral relacionada com eventos específicos a partir do EEG de fundo. Esta técnica foi desenvolvida no final da década de 50 do século passado, havendo estudos envolvendo doentes com esquizofrenia desde 1959 (Winterer e McCarley, 2011).

Os PRE representam a atividade EEG sincronizada com a ocorrência de determinados estímulos ou com determinados eventos cognitivos, tais como a tomada

de decisão ou a preparação para uma ação, pelo que tem sido uma técnica amplamente utilizada na área da Neurociência Cognitiva (Crowley & Colrain, 2004; Fabiani, Gratton & Federmeier, 2007). Trata-se de uma atividade de amplitude muito reduzida, com variações da ordem dos microVolts, o que obriga à utilização de técnicas particulares de pré-processamento e de redução do ruído no sentido de se tornar conspícua (Fabiani, Gratton & Federmeier, 2007; Luck, 2005). Por isso mesmo, utilizam-se técnicas de *averaging*, através das quais os pequenos potenciais relacionados com uma das inúmeras operações cerebrais refletidas no EEG podem ser melhor estudadas. O *grandaveraging* de sinais tenta isolar a atividade cerebral relacionada com eventos específicos, calculando a média dos valores do traçado de um elevado número de estímulos experimentais em segmentos específicos do EEG. Outras técnicas incluem a filtragem, a qual permite extrair do sinal a influência da atividade de frequência não relacionável com os PRE (Fabiani et al., 2007; Luck, 2005) e a análise da onda PRE com procedimentos estatísticos de análise de variância, tais como a análise de componentes principais (PCA) e a análise de componentes independentes (ICA) (Fabiani et al., 2007; Luck, 2005).

Os PRE são índices objetivos do processamento de informação que avaliam, de modo fiável, as funções neurofisiológicas básicas e que refletem processos cognitivos específicos nos domínios temporal e espacial (Winterer & McCarley, 2011). Proporcionam uma medida funcional da atividade cerebral neuroelétrica que ocorre em determinado período temporal em relação a um evento significativo, refletindo, assim, fases sucessivas do processamento de informação (Pfefferbaum, Roth & Ford, 1995) e permitindo aos investigadores o estudo dos fenómenos sensoriais, perceptivos e cognitivos com uma precisão da ordem dos milisegundos.

A onda dos PRE pode ser decomposta em componentes, os quais podem ser classificados como exógenos (dependentes apenas da tarefa ou do estímulo) ou endógenos (dependentes de variáveis relacionadas com o processamento e alocação de recursos atencionais) ou de curta, média e longa latência, consoante o ponto temporal em que aparecem relativamente ao início do evento (Luck, 2005).

A amplitude e a latência dos picos sucessivos podem ser utilizados para quantificar o nível ou a quantidade de recursos atencionais e a sequência temporal do processamento cognitivo, os quais poderão variar em função do estado mental, das exigências atencionais ou do grau de distratibilidade dos indivíduos. A distribuição da

voltagem no escalpe poderá ser utilizada isoladamente ou em conjunto com outras técnicas imagiológicas para estimular os *locus* neuroanatômicos destes processos.

Esta técnica tem sido utilizada nas vertentes experimental e clínica (Fabiani et al., 2007), sendo considerada, por muitos investigadores, o tempo de reação do século XXI, pois proporciona uma medida contínua entre o processamento sensorial e a produção de uma resposta (Luck, 2005). Foram igualmente descritas outras vantagens associadas à utilização da técnica de PRE, designadamente o facto de, quando comparadas com medidas comportamentais clássicas de processamento cognitivo (Fabiani et al., 2007), permitirem a determinação dos estádios de processamento da informação afetados por determinadas manipulações experimentais e a possibilidade de medir o processamento de um determinado estímulo mesmo na ausência de uma resposta comportamental aberta.

No entanto, deve ressaltar-se que apresentam também duas limitações fundamentais: (1) o não possibilitarem a determinação objetiva de quais os eventos biofísicos responsáveis pela resposta dos PRE, nem qual a relação com o processamento da informação e (2) a atividade medida pelos PRE é de amplitude tão reduzida que exige um elevado número de eventos para produzir uma medida correta da onda PRE, podendo exigir a realização de protocolos demasiado extensos (Fabiani et al., 2007; Luck, 2005).

Um dos paradigmas experimentais mais utilizado nos estudos com PRE é o bola-rara ou *oddball* (Rissling & Light, 2010). Neste paradigma os indivíduos são sujeitos à estimulação com uma série de sons *standard* repetitivos, com uma alta probabilidade, e são interrompidos por estímulos alvo desviantes pouco frequentes (estímulos que variam na frequência, duração ou intensidade sonora).

Com a utilização do paradigma da bola-rara, a discriminação perceptiva e precoce dos estímulos e os processos de deteção de alvos podem ser estudados e este paradigma tem-se mostrado um instrumento versátil no estudo do processamento normal e patológico de informação. Isto deve-se ao facto de diferentes componentes dos PRE serem elicitados pelos estímulos *standard* e pelos estímulos desviantes, sendo possível diferenciá-los pela sua relação distinta com as condições experimentais do paradigma. Com base nestas condições experimentais, os processos automáticos e os dependentes da atenção, por exemplo, poderão ser testados, resultando em PRE que variam quanto à latência, amplitude e distribuição no escalpe e de acordo com as redes neuronais subjacentes à geração dos estímulos.

A modalidade auditiva é aquela que tem sido mais estudada na esquizofrenia e que demonstra os efeitos mais robustos (Pfefferbaum, Ford, White & Roth, 1989). Para medir os processos dependentes do controlo atencional durante um paradigma de bola-rara, é utilizada uma tarefa ativa, onde o participante é instruído no sentido de dar atenção à corrente de estímulos e responder de modo aberto ou encoberto a um estímulo, enquanto ignora outro, *standard* ou distrator. Deste modo, é solicitado ao participante que proceda à discriminação dos estímulos alvo infrequentes, relativamente aos estímulos *standard* frequentes. Em contraste com a tarefa *oddball* ativa, a passiva não requer uma resposta comportamental do indivíduo. Na tarefa com estímulos simples, o alvo é apresentado de modo infrequente.

Na esquizofrenia, os estudos com PRE têm vindo a adicionar informação útil, ao revelar a existência de anomalias em todos os estádios do processamento de informação, incluindo défices nos níveis mais básicos de registo sensorial, discriminação sensorial automática, deteção de alvos e de alvos-novidade e alocação de recursos cognitivos, bem como em operações cognitivas de mais elevada complexidade (Kiang, Kutas, Light & Braff, 2008), pelo que o estudo neurofisiológico utilizado na investigação das psicoses abrange desde testes de inibição do reflexo de sobressalto (Kumari, Das, Zachariah, Ettinger & Sharma, 2005), até tarefas de maior complexidade cognitiva, como o N400 na linguagem (Matsumoto, 2005).

A maior parte dos estudos com potenciais evocados na esquizofrenia são desenhados para se proceder à determinação da amplitude e da latência dos componentes, no sentido de distinguir controlos saudáveis de doentes e respetivos familiares assintomáticos.

Os vários componentes habitualmente estudados (P50, N100, P300, MMN) cobrem um conjunto de processos desde os mais automáticos até aos mais controlados pela atenção, sendo reconhecidos atualmente como alvos válidos e promissores no desenvolvimento de novas terapêuticas na área da esquizofrenia (McCarley et al., 1997). Estes componentes também demonstram a relação entre o processamento sensorial básico e os processos cognitivos de maior complexidade, relacionados com a aprendizagem e a memória, a atenção e as funções executivas.

É aceitável pensar que os substratos neuronais que regulam a monitorização automática e a deteção de mudanças do entorno, desencadeiam um conjunto de processos de maior complexidade, levando à determinação de quais os estímulos salientes e que necessitam de maior processamento, enquanto os estímulos triviais são

suprimidos. A eficiência a níveis neurofisiológicos tão básicos poderá libertar outros recursos neuronais para processos cognitivos dependentes da atenção, permitindo, assim, a codificação e discriminação eficazes e, por seu turno, a realização de tarefas relevantes para os comportamentos cognitivos e sociais mais adaptativos (Näätänen, Tervaniemi, Sussman, Paavilainen & Winkler, 2001; Rissling & Light, 2010).

Muitos candidatos a endofenótipos neurofisiológicos têm sido extensivamente estudados e analisados. Até à data os componentes melhor estudados são o P50 e o N100, o *mismatch negativity* (MMN), o P300 e o PPI.

## 2.1. P50

A onda P50 é uma deflexão positiva dos PRE que corresponde a um componente pré-atentivo (Adler et al., 1982; Adler, Waldo & Freedman, 1985; Boutros, Zouridakis & Overall, 1991; Braff, Light & Swerdlow, 2007).

Os estudos relacionados com o P50 são tipicamente compostos por uma série de ensaios nos quais um par de estímulos auditivos (S1, S2), são apresentados, com um intervalo de 500 milissegundos interestímulo e um intervalo de oito a dez minutos interensaio, a um indivíduo vígil.

No paradigma de *gating* sensorial, um som é apresentado ao sujeito, que elicitava uma deflexão positiva sensivelmente 50 milissegundos após o início do estímulo, o componente P50. Após um intervalo de 500ms, um segundo som elicitava um componente menos amplo nos sujeitos sãos que evidenciam, por isso, um *gating* normal: o primeiro estímulo inibe o processamento fisiológico do segundo estímulo.

O *gating* sensorial do P50 é a razão entre a amplitude da segunda onda e a amplitude da primeira onda que surge após a audição do som. O P50 é, portanto, um indicador de existência de um *gating* sensorial auditivo: nos indivíduos normais, um primeiro estímulo a que estão sujeitos inibe o processamento neurofisiológico do segundo estímulo.

Os estudos de Adler e colaboradores (1982), de Freedman e colegas (Freedman, Adler, Waldo, Pachtman & Franks, 1983; Freedman et al., 1987) e de Siegel e colaboradores (Siegel, Waldo, Mizner, Adler & Freedman, 1984) evidenciaram que se registava uma falência na supressão do componente P50 nos doentes com esquizofrenia, consistente com a teoria da função inibitória deficitária (Braff & Geyer, 1990). De notar

que o papel da inibição não consiste no bloqueio da chegada de todos os estímulos ao hipocampo, mas na sua ausência, esta estrutura torna-se hiperativa e deixa de conseguir responder aos estímulos (oclusão).

Os défices na supressão do P50 nos doentes esquizofrénicos são persistentes (Franks, Adler, Waldo, Alpert & Freedman, 1983), encontrando-se quer nos doentes agudos, quer nos doentes ambulatoriais (Adler et al., 1982; Freedman et al., 1983; Ward, Hoffer, Lieberta & Catts, 1996).

Os doentes esquizofrénicos não medicados apresentam habitualmente ondas P50 pequenas, sendo a sua amplitude normalizada com o tratamento com neurolépticos. Apesar do aumento deste componente durante o tratamento, o *ratio* de P50 mantém-se anormalmente alto. Este défice é encontrado em doentes com as formas predominantemente positiva e negativa da esquizofrenia, apesar de outros estudos o reportarem sobretudo na forma desorganizada desta patologia (Adler et al., 1990; Boutros et al., 1991).

Os indivíduos tratados com clozapina, por seu turno, exibem uma normalização dos seus *ratios* de P50 coincidente com a melhoria clínica (Nagamoto et al., 1996; Becker et al., 2004). A clozapina possui uma ação de facilitação da libertação da acetilcolina no hipocampo e poderá indiretamente atuar no recetor nicotínico no sentido de normalizar o *ratio* P50, já que os indivíduos com esquizofrenia também diminuem o número de cigarros fumados enquanto se encontram com esta medicação (McEvoy, Freudenreich & Wilson, 1999). A clozapina parece também antagonizar o recetor 5-HT<sub>3</sub> (hidroxitriptamina) o que leva à ativação do recetor nicotínico (Turetsky et al., 2007), enquanto a risperidona apresenta um efeito marginal na supressão do P50, e a olanzapina poderá normalizá-lo, completa ou parcialmente (Adler et al., 2004; Arango, Summerfelt & Buchanan, 2003; Light, Geyer, Clementz, Cadenhead & Braff, 2000).

Nos doentes com patologia afetiva, este *gating* não persiste após o tratamento bem-sucedido, enquanto nos doentes com esquizofrenia o défice ocorre em doentes medicados e não medicados, persistindo após a remissão sintomática (Adler & Waldo, 1991; Freedman et al., 1983).

Os doentes com esquizofrenia e aproximadamente 50% dos seus familiares em primeiro grau evidenciam alterações nesta medida (Siegel et al., 1984), mesmo na ausência de sintomas evidentes (Waldo, Carey, Myles-Worsley & Cawthra, 1991).

A supressão deficitária do P50 também se encontra em indivíduos com perturbação de personalidade esquizotípica (Cadenhead, Light, Geyer & Braff 2000; Cadenhead, Swerdlow, Shafer, Diaz & Braff, 2000).

Em face destes resultados, vários investigadores consideraram esta medida neurofisiológica um endofenótipo plausível da esquizofrenia (Bramon, Rabe-Hesketh, Sham, Murray & Frangou, 2004).

A hipótese do P50 constituir um endofenótipo candidato baseia-se principalmente nas diferenças entre o *ratio* S2/S1, ou *ratio* P50 (Adler et al., 1982; Boutros, Belger, Campbell, D'Souza & Krystal, 1999; Freedman et al., 1987; Freedman, Adams & Leonard, 2000; Myles-Worsley, 2002; Siegel et al., 1984), nos indivíduos esquizofrénicos comparativamente aos sãos.

Leonard e colaboradores (2002) verificaram que este *ratio* distinguia doentes com esquizofrenia (*ratio* P50 > 0.5), tendo predito uma associação com um polimorfismo de nucleotídeo simples na região do promotor do gene  $\alpha 7$  – nicotínico. Waldo e colegas (Waldo, Cawthra, Adler & Dubester, 1994) estabeleceram uma relação bastante robusta entre a alteração da onda P50 e o gene do recetor  $\alpha$ -7 nicotínico (*locus* 15q14). Este mesmo *locus* foi ligado mais tarde a um fenótipo mais alargado de esquizofrenia (Riley et al., 2000), o que é consistente com a noção de que o *gating* sensorial deficitário, medido eletrofisiologicamente, constitui um traço herdado em famílias com história de esquizofrenia.

Daí que seja possível que o consumo de tabaco em doentes com esquizofrenia constitua uma forma de auto-medicação (McCarley, Hsiao, Freedman, Pfefferbaum, Donchin, 1996), até porque Freedman e colegas (1994) demonstraram que o bloqueio do recetor  $\alpha$ -7 nicotínico origina a perda da resposta inibitória aos estímulos auditivos.

O estudo deste componente em modelos animais permitiu obter um conhecimento mais profundo a respeito da sua patofisiologia. Os neurónios piramidais da região CA3 do hipocampo foram identificados como a fonte das respostas evocadas cerebrais que evidenciam uma maior redução aquando de estímulos repetidos. Esta diminuição depende da estimulação colinérgica dos interneurónios inibitórios do hipocampo. Liberta-se deste modo uma quantidade suficiente de GABA (ácido gama amino - butírico) para ativar os recetores pré-sinápticos do GABA B nos aferentes excitatórios para os neurónios piramidais de CA3. Quando estes recetores são ativados, a libertação do neurotransmissor excitatório glutamato é bloqueada, de modo que os neurónios piramidais CA3 não respondem ao segundo estímulo (Freedman, 2003). O



recetor para a acetilcolina nos interneurónios hipocampais são sensíveis aos antagonistas nicotínicos, o que permitiu descobrir que este recetor é o produto específico de um gene, o gene da subunidade  $\alpha$ -7-nicotínica do recetor da acetilcolina. Posteriormente, os estudos de *linkage* evidenciaram uma relação do braço longo do cromossoma 15 (15q14), local que codifica o gene CHRNA7, o gene que codifica o recetor  $\alpha$ -7-nicotínico da acetilcolina, com a inibição anormal do P50.

Pensa-se que este efeito *gating* sensorial ocorrerá nas estruturas do lobo temporal medial (Adler et al., 1985). No entanto, segundo Korzyukou e colaboradores (2007), o lobo temporal será o principal gerador deste componente, enquanto o lobo frontal parece contribuir substancialmente para o mecanismo de *gating* sensorial.

Os numerosos estudos realizados acerca deste componente permitem considerá-lo um forte candidato a endofenótipo da esquizofrenia.

## **2.2. N100**

O N100 é um PRE de média latência que surge primariamente do córtex auditivo (Vaughan & Ritter, 1970), aproximadamente 100 ms após a apresentação de um estímulo auditivo. Reflete a fase precoce de registo e processamento dos estímulos (Boutros, Korzyuko, Jansen, Feingold & Bell, 2004; McCarley, Faux, Shenton, Nestor & Adams, 1991).

O N100 partilha características dos componentes automáticos e dos dependentes da atenção: trata-se de um componente sensível às características físicas do estímulo (duração, intensidade) e menos sensível aos efeitos contextuais, comparativamente aos potenciais mais tardios. Apesar de uma grande parte da resposta de N100 não ser específica do estímulo (Näätänen, 1990), a localização e os parâmetros deste componente são sensíveis às características acústicas primárias, tais como frequência e intensidade.

A amplitude do N100 é maior para os estímulos raros e pensa-se que reflete a deteção pré-atentiva de uma alteração no *input* auditivo. No paradigma da bola-rara, o estímulo *standard* apresentando de modo frequente elicitava um N100 de pequena amplitude, enquanto um estímulo-alvo, menos frequente, leva à produção de um N100 de maior amplitude.

Assim, diminuições da amplitude do N100 indiciam a existência de anomalias de processamento sensorial auditivo precoce, localizado no córtex auditivo primário e secundário ou, então, será potencialmente alocada uma menor quantidade de recursos para o processamento de alterações básicas dos estímulos auditivos.

Foram encontradas diferenças na localização dos geradores em doentes nunca antes medicados e sobretudo na linha média pré-frontal e córtex auditivo secundário (Gallinat et al., 2002).

De acordo com Näätänen (1990), o N100 poderá refletir um processo envolvido no redirecionamento do foco da atenção para o início do estímulo saliente.

Esta sugestão é suportada pela evidência de que as maiores amplitudes de N100 são seguidas por P<sub>3a</sub> de maiores amplitudes para o estímulo saliente, o que indica a iniciação de uma resposta de orientação, enquanto a amplitude de P3b ao estímulo-alvo indica uma mudança de processos automáticos para processos dependentes da atenção.

Os primeiros estudos a respeito do N100 centraram-se principalmente na demonstração da redução da amplitude do componente elicitado por estímulos *standard* em doentes com esquizofrenia, comparativamente a controlos saudáveis, durante um paradigma de bola-rara (Iwanami, Suga & Kanamori, 1994; Pfefferbaum et al., 1989; Roth, Goodale & Pfefferbaum, 1991), mas uma literatura crescente tem vindo a testar o N100 durante uma tarefa inicialmente desenhada para estudar a supressão do componente P50. Durante este paradigma, o primeiro de um par de estímulos (S<sub>1</sub>) é seguido pouco tempo depois (500 milissegundos) por um estímulo idêntico. À semelhança do P50, a resposta N100 ao segundo estímulo é suprimida. De acordo com a hipótese do *gating* sensorial, o primeiro estímulo elicita a resposta excitatória inicial da população neuronal, mas também ativa vias inibitórias, atenuando a resposta ao segundo estímulo auditivo (Adler, Freedman, Ross, Olincy & Waldo, 1999; Freedman et al., 1983).

A diminuição da amplitude do componente N100 auditivo é uma alteração fisiológica robusta (Laurent et al., 1999; Turetsky et al., 2008) na esquizofrenia, já que vários estudos a têm demonstrado para S1 na esquizofrenia, comparativamente a controlos, quando é utilizado o paradigma de estudo típico do P50 (Boutros et al., 2004; Clementz & Blumenfeld, 2001; Nagamoto, Adler, Waldo & Freedman, 1989).

A diminuição da amplitude do componente N100 reúne alguns critérios para um endofenótipo da esquizofrenia. Rentzsch e colaboradores (Rentzsch, Jockers-Scherübl, Boutros & Gallinat, 2008) testaram a fiabilidade do componente em 41 indivíduos e

relataram valores de fiabilidade de 0.71 para o primeiro estímulo e 0.34 para o segundo, no paradigma  $S_1 - S_2$ . A menor amplitude de N100 também é estável na esquizofrenia, tendo sido reportado nos doentes com início recente da patologia (Sumich et al., 2006) e sem medicação (Ogura et al., 1991), persistindo após a estabilização clínica e do abandono dos fármacos (Laurent et al., 1999).

Adler e colaboradores (1990) e Shelley e colegas (Shelley, Silipo & Javitt, 1999) demonstraram que o N100 em doentes com esquizofrenia era menos influenciado pela intensidade e pelo intervalo interestímulo do que o N100 em controlos.

Outros estudos propõem que a diminuição da amplitude de N100 é uma vulnerabilidade herdada e que a magnitude da diminuição se correlaciona com o grau de risco genético. Assim, Ahveninen e colaboradores (2006) evidenciaram a existência desta diminuição tanto em doentes com esquizofrenia, como nos seus gémeos não afetados pela doença, comparativamente aos controlos. A magnitude da anomalia do componente correlacionava-se com o grau de proximidade genética aos doentes com esquizofrenia.

Outros autores (Turetsky et al., 2007) divulgaram estimativas de hereditabilidade de 0.40 e 0.29 para as amplitudes de N100 durante o paradigma  $S_1 - S_2$  em doentes com esquizofrenia e seus familiares não afetados.

Existem, no entanto, outros estudos que atestam resultados contraditórios: quatro estudos prévios – que compararam familiares em primeiro grau de doentes com esquizofrenia com sujeitos saudáveis – não evidenciaram estas diferenças na amplitude de N100 quando o paradigma  $S_1 - S_2$  é utilizado (Karoumi et al., 2000; Winterer, Egan, Radler, Coppola & Weinberger, 2001).

A conjugação de todos estes dados permite manter em aberto a questão deste componente poder constituir-se candidato a endofenótipo da esquizofrenia.

### **2.3. MMN (mismatch negativity)**

O MMN é um evento cerebral de curta latência que ocorre quando se apresenta um estímulo desviante numa série de estímulos *standards* repetidos.

Ocorre no intervalo aproximado de 100 a 200 ms após o estímulo desviante, sendo calculado pela subtração do potencial relacionado com o evento desviante, do

potencial relacionado com o evento *standard*, durante um paradigma de bola-rara, surgindo como uma onda negativa com máxima amplitude a nível frontocentral.

Foi demonstrado que a amplitude do MMN aumenta à medida que o desvio entre o estímulo *standard* e o estímulo alvo é maior (Amenedo & Escera, 2000; Näätänen, Simpson & Loveless, 1982; Pakarinen, Takegata, Rinne, Huotilainen & Näätänen, 2007; Tiitinen, May, Reinikainen & Näätänen, 1994), o que sugere que a amplitude é uma função da magnitude da diferença física entre os estímulos.

O MMN pode, então, considerar-se uma medida dos mecanismos de discriminação/filtro sensorial, que se tornam ativos apenas quando um som é portador de nova informação, necessitando de maior processamento dependente da atenção (Näätänen & Alho, 1997; Näätänen, Paavilainen, Rinne & Alho, 2007; Näätänen & Winkler, 1999). Foi demonstrado que o processo de geração do MMN é iniciado pela não concordância entre o som que surge e as memórias imediatas de estimulação auditiva (Näätänen, 1992; Winkler & Czigler, 1998; Winkler, Karmos & Näätänen, 1996).

Do ponto de vista fisiológico, este componente cerebral é o primeiro que diferencia os estímulos auditivos *standard* dos desviantes (Näätänen, Paavilainen & Reinikainen, 1989). O componente parece refletir um processo pré-atentivo automático, que não está sob o controlo direto dos sujeitos, pois a sua elicitação não requer qualquer resposta comportamental ou cognitiva dos mesmos, podendo surgir mesmo quando os indivíduos levam a cabo atividades mentais em paralelo (Alho, 1992; Rinne, Antila & Winkler, 2001; Sussman, Winkler & Wang, 2003). Assim, foi possível obter ondas de MMN de crianças adormecidas (Huotilainen et al., 2003) e adultos adormecidos (Nashida et al., 2000), de indivíduos com lesões cerebrais (Kaipio et al., 2001) e de indivíduos em estado de coma (Fischer, Morlet & Giard, 2000; Morlet, Bouchet & Fisher, 2000). No entanto, alguns estudos sugerem que mesmo estes processos pré-atentivos podem ser influenciados por fatores *top-down* em circunstâncias específicas de elicitação (Trejo, Ryan-Jones & Kramer, 1995; Woldorff et al., 1991), enquanto outros contrariam esta noção (Alain & Woods, 1997; Ritter, Sussman, Deacon, Cowan & Vaughan, 1999).

O processo automático do MMN poderá desempenhar um papel importante no início da alteração involuntária da atenção, no sentido de um estímulo auditivo que ocorre fora do foco de atenção (Giard, Perrin, Pernier & Bouchet, 1990; Lyytinen, Blomberg & Näätänen, 1992; Näätänen, 1990; Näätänen & Michie, 1979), tal como é

evidenciado pelo componente P<sub>3a</sub> que segue geralmente a resposta do MMN, e que é indicativo de uma mudança de atenção (Squires, Squires & Hillyard, 1975).

Os estudos de magnetoencefalografia indicam que o MMN auditivo é gerado nos córtices auditivos primário e secundário (Alho et al., 1996; Rinne, Alho, Ilmoniemi, Virtanen & Näätänen, 2000; Waberski et al., 2001), tendo contribuições do giro supratemporal (Giard et al., 1990; Näätänen et al., 2007) e do lobo frontal direito (Giard et al., 1990; Rinne et al., 2000). O componente supratemporal está associado à detecção automática da mudança, enquanto o frontal parece estar relacionado com a mudança da atenção e a consequente elicitação de P<sub>3a</sub> (Giard et al., 1990; Näätänen & Mitchie, 1979; Rinne et al., 2000; Näätänen & Kahkonen, 2009).

Alguns estudos (Javitt, Shelley & Ritter, 2000; Javitt, Spencer, Thaker, Winterer & Hajós, 2008) realizados em modelo animal permitem relacionar o componente MMN com a atividade do canal do NMDA (recetor do N-metil-aspartato). Em indivíduos sãos, a administração de quetamina também conduz à diminuição do componente.

Vários estudos têm reportado o aparecimento de um MMN reduzido nos doentes com esquizofrenia, utilizando parâmetros variados de estimulação, tais como a duração, o ritmo e a intensidade do estímulo (Hirayasu et al., 1998a; Javitt et al., 2000; Kiang, Braff, Sprock & Light, 2009; O'Donnell et al., 1994; Oades, Dittmann-Balcar, Zerbin, Grzella, 1997; Oades, Zerbin, Dittmann-Balcar & Eggers, 1996; Näätänen & Kahkonen, 2009; Todd, Michie, Budd, Rock & Jablensky, 2000; Umbricht et al., 2003).

Contrariamente a outras medidas eletrofisiológicas, os défices no MMN parecem ser relativamente específicos da esquizofrenia, não se encontrando em doentes bipolares e depressivos *major* (Umbricht & Krljes, 2005), nem em doentes obsessivo-compulsivos (Oades et al., 1997) ou em indivíduos sãos (Lin et al., 2012). Van der Stelt e colegas (1997) reportaram, no entanto, défices do MMN entre alcoólicos crónicos.

Vários estudos têm relatado, em doentes com esquizofrenia, que os défices no MMN estão associados ao grau de incapacidade global, designadamente ao nível de independência na comunidade (Light & Braff, 2005 a e b). Estes dados foram replicados por outros autores (Rasser et al., 2009; Kawakubo et al., 2007; Wynn, Sugar, Horan, Kern & Green, 2010).

Os dados relativos à genética e à hereditariedade do MMN são ainda limitados. Ainda assim, quanto à hereditariedade, um estudo de meta-análise evidenciou um *effect size* moderado para a amplitude e latência (Bramon et al., 2005), enquanto Umbricht & Krljes (2005), noutro estudo de meta-análise, estimaram em 1.0 o *effect size* para o

défice do componente na esquizofrenia. De acordo com Hall e colaboradores (2006), a hereditariedade da duração do MMN é substancial e comparável à da amplitude do P300.

O componente *mismatch negativity* reúne alguns critérios que permitem considerá-lo um endofenótipo putativo. O componente apresenta uma boa fiabilidade teste-reteste, com valores oscilando entre 0.60 e 0.80, sobretudo quando é manipulada a duração do estímulo (Pekkonen, Rinne, & Näätänen, 1995; Tervaniemi et al., 1999; Kathmann, Frodl-Bauch & Hegerl, 1999; Escera, Yago, Polo & Grau, 2000; Kujala, Kalio, Tervaniemi & Näätänen, 2001). Por outro lado, os défices deste componente evidenciam uma elevada hereditabilidade. Assim, têm sido reportadas reduções das amplitudes do MMN nos membros não afetados das famílias de doentes com esquizofrenia (Jessen et al, 2001), em crianças em risco de desenvolvimento de esquizofrenia (Bar-Hain et al., 2003; Schreiber, Stolz-Born, Kornhuber & Born, 1992), e em doentes com início recente da psicose (Umbricht, Bates, Lieberman, Kane & Javitt, 2006).

Estes dados, no entanto, não são consensuais. Bramon e colaboradores (2004) demonstraram o aparecimento de amplitudes normais do MMN em familiares não afetados de doentes com esquizofrenia e, contrariamente ao achado praticamente universal da diminuição da amplitude do MMN entre doentes com esquizofrenia crónica, Salisbury e colegas (Salisbury, Shenton, Griggs, Bonner-Jackson & McCarley, 2002) e Umbricht e colaboradores (2006) reportaram amplitudes normais do componente em doentes após o primeiro episódio de esquizofrenia.

Alguns autores sugerem que as funções sensoriais e mnésicas avaliadas pelo MMN parecem estar relativamente poupadas no início do processo esquizofrénico, podendo aquele componente marcar a progressão da doença (Rissling & Light, 2010), pelo que os défices no MMN poderão não ser evidentes nas fases iniciais da doença, aparecendo com o tempo (Magno et al, 2008; Salisbury et al., 2002).

De uma forma geral, as discrepâncias na duração dos estímulos poderão gerar maiores diferenças no MMN entre doentes e controlos, enquanto diferenças na frequência permitem acompanhar a progressão e gravidade da doença (Näätänen e Kahkonen, 2009; Umbricht & Krljes, 2005).

Todd e colaboradores (2008) realizaram estudos sistemáticos a respeito do MMN relativamente à duração, intensidade e frequência/ritmo dos estímulos desviantes, em doentes com menos de cinco anos de duração da doença e outro grupo com mais de

cinco anos. Verificaram que, no primeiro grupo, se observava uma redução clara no MMN em termos de duração e intensidade, mas não com a frequência dos estímulos, enquanto no grupo crónico se verificava uma diminuição na frequência e duração do MMN, mas não da intensidade.

Nos indivíduos com esquizofrenia crónica, Light & Braff (2005b) evidenciaram uma fiabilidade do MMN em 0.87, enquanto Salisbury e colaboradores (Salisbury, Kuroki, Kasai, Shenton & McCarley, 2007) encontraram um valor de 0.74 para o MMN ritmo em casos de primeiro surto de esquizofrenia, mas menor em controlos (0.52), ainda mais baixo em indivíduos após o primeiro episódio de doença bipolar (0.22), tendo Umbricht e colegas (2003) considerado a alteração deste componente específica dos doentes com esquizofrenia.

A redução do MMN em doentes com esquizofrenia, crónicos, parece ser traço da patologia, não melhorando com medicação típica ou atípica (Umbricht et al, 1998; Turetsky et al., 2007).

Salisbury e colaboradores (2007) também avaliaram a associação entre as alterações do MMN e as medidas volumétricas determinadas através da RMN do giro de Heschl direito e esquerdo e verificaram que, nos doentes com esquizofrenia, comparativamente aos indivíduosãos e aos doentes com doença bipolar, se evidenciava uma diminuição da substância cinzenta do giro de Heschl. Estes autores estabeleceram ainda uma correlação entre o volume da substância cinzenta do giro de Heschl esquerdo e a amplitude do MMN em localização médio-frontal, sendo estes dados consistentes com a evidência de redução volumétrica progressiva no giro esquerdo de Heschl (Kasai et al, 2003).

O MMN mantém-se, por isso, um bom candidato a endofenótipo na esquizofrenia.

## **2.4. P300**

O P300 é um componente dos PRE elicitado nos paradigmas de bola-rara, entre os 250 e os 450 milissegundos pós-estímulo, quando o indivíduo deteta um alvo de baixa probabilidade. A sua amplitude máxima é obtida nos elétrodo centroparietais.

A amplitude deste componente representa o índice de atividade cerebral necessária para a manutenção da memória de trabalho quando o modelo mental do

estímulo, ou contexto, está a ser atualizado (Donchin et al., 1988). Este conceito tem as suas bases no modelo de Sokolov, acerca da resposta de orientação, a qual postula que esta alteração resulta de uma mudança na representação neuronal do estímulo (Polich, 1989). O P300 pode ser também considerado um índice da deteção da mudança que reflete um conjunto variado de processos cognitivos, incluindo a atenção e a memória (Rissling & Light, 2010). A amplitude do P300 é proporcional à quantidade de recursos alocados a uma determinada tarefa (Kramer & Strayer, 1988) e tem sido associada a um melhor desempenho em termos mnésicos (Rissling & Light, 2010).

Existe consenso generalizado que o P300 não é um potencial cerebral unitário, mas representa a soma da atividade de várias áreas cerebrais (Rissling & Light, 2010).

Pode distinguir-se um componente mais precoce,  $P_{3a}$ , mais automático, e outro mais dependente da atenção ou  $P_{3b}$ , dado que poderão ser elicitados por diferentes estímulos e contextos, apresentando também distribuição topográfica distinta, mas resultando em padrões de ativação neuronal sobrepostos (Gaeta, Friedman & Hunt, 2003; Polich & Criado, 2006; Spencer, Dien & Donchin 2001; Turetsky, Colbath & Gur, 1998a).

Os estímulos distratores utilizados nos paradigmas de bola-rara com três estímulos elicitam um  $P_{3a}$  com uma distribuição central/parietal e uma pequena latência (Katayana & Polich, 1998). Pensa-se que o subcomponente  $P_{3a}$  reflete uma resposta de orientação, com uma mudança de atenção que ocorre quando um estímulo novo ou pouco frequente é apresentado.

No entanto, os estímulos não-alvo distratores apresentados conjuntamente com estímulos alvo e *standard* elicitam um “ $P_3$  de novidade” cuja amplitude máxima tem uma distribuição frontal/central e uma pequena latência de pico que rapidamente cede à habituação (Almasy & Blangero, 2001; Iacono, Carlson & Malone, 2000).

Quando a discriminação percetiva entre estímulos alvo e não alvo é difícil, são obtidas maiores amplitudes fronto/centrais para o  $P_{3a}$  distrator não alvo e um máximo de amplitude para o  $P_{3b}$  despoletado pelo alvo a nível parietal.

O  $P_{3b}$  é um potencial dependente da atenção, elicitado para identificar corretamente o estímulo alvo, numa tarefa ativa do paradigma de bola-rara. Apresenta uma latência de aproximadamente 300 a 400 ms e uma distribuição parietal. O estímulo alvo elicitava uma resposta positiva de amplitude ampla que aumenta dos elétrodos frontais para os parietais e com uma latência de pico de sensivelmente 300 ms para os estímulos auditivos (Johnson, 1993; Mertens & Polich, 1997). Pensa-se que o  $P_{3b}$



refletirá a atualização do contexto e processos mnésicos, bem como a classificação do estímulo alvo (Donchin & Coles, 1988).

Neste contexto, a amplitude traduzirá a alocação de recursos atencionais (Kok, 2001; Wronka, Kuniecki, Kaiser & Coenen, 2007) e a latência de pico estará relacionada com o tempo necessário à avaliação do estímulo (Kutas, McCarthy & Donchin, 1977).

Os estudos do P300 em indivíduos saudáveis com o paradigma da bola-rara produzem bons coeficientes de correlação de teste-reteste, tanto para a amplitude (0.50 – 0.91) como para a latência (0.40 – 0.84) (Karnishi & Blair, 1989; Kileny & Kripal, 1987; Sandman & Patterson, 2000; Segalowitz & Barnes, 1993); o mesmo tem sido reportado para amostras de doentes com esquizofrenia e em doentes não psiquiátricos (Mathalon, Ford & Pfefferbaum, 2000; Pollock & Schneider, 1992; Kinoshita, Inoue, Maeda, Nakamura & Morita, 1996).

A monitorização eletrofisiológica intracranéica e os estudos de RMN funcional apontam para a existência de múltiplos geradores da atividade do P300, incluindo o hipocampo, o tálamo, o lobo parietal inferior, o giro temporal superior e o lobo frontal (Kiehl, Laurens, Duty, Forster & Liddle, 2001; Smith et al., 1990). Os registos intracorticais indicam que o subcomponente  $P_{3a}$  é gerado numa área alargada que inclui o córtex pré-frontal dorsolateral, o lobo cíngulo anterior bem como o posterior, o giro supramarginal e várias áreas do lobo temporal (Linden, 2005). Para o subcomponente  $P_{3b}$  foram também reportados múltiplos geradores, nomeadamente o lobo mediotemporal, o lobo frontal e o córtex parietal (Smith et al, 1990).

Relativamente às bases moleculares, genéticas e farmacológicas do P300, sabe-se que a componente temporoparietal está associada a variações específicas nos genes que codificam os recetores dopaminérgicos D3 e D2 (Hill et al., 1998; Anokhin, Todorov, Madden, Grant & Heath, 1999; Berman et al., 2006), enquanto as variações do gene que codifica a COMT (catecol-O-metiltransferase) têm sido associadas a variações de amplitude do componente fronto-central (Gallinat et al., 2003; Ehli, Reif, Herrman, Lesch & Fallgatter, 2007).

Roth e Cannon (1972) foram os primeiros investigadores a reportar uma diminuição da amplitude do P300 nos eletrodos da linha média do escalpe nos doentes com esquizofrenia. Estes doentes evidenciaram uma redução da amplitude P300 de aproximadamente um desvio padrão comparativamente aos indivíduos saudáveis (Price et al, 2006) em ambos os subcomponentes (Hall et al, 2006; Iacono et al, 2000).

A redução da amplitude do subcomponente auditivo P<sub>3b</sub> é um dos dados biológicos mais significativos reportados na esquizofrenia, quando comparados com controlos saudáveis (Braff, 1993; Duncan, 1988; Michie, Fox, Ward, Catts & McConaghy, 1990; Turetsky et al, 1998a).

As anomalias da latência de P300 não são um dado tão robusto, pois alguns estudos evidenciaram maiores latências deste componente naqueles doentes (Blackwood et al., 1987; O'Donnell et al., 1995; Pfefferbaum et al., 1989; Romani et al., 1987; Souza et al., 1995), enquanto outros não reportaram diferenças (Pfefferbaum, 1984).

A anomalia da amplitude do P<sub>3b</sub> na esquizofrenia reúne alguns critérios para ser considerado um putativo endofenótipo; parece ser um traço estável, mas evidencia flutuações de estado.

A redução da amplitude P<sub>3b</sub> auditivo é relativamente insensível ao estado clínico ou à medicação após o início da patologia; persiste após o tratamento, quer com antipsicóticos típicos quer com atípicos e em doentes que abandonaram a medicação (Faux et al., 1993; Pfefferbaum et al., 1989), em doentes com esquizofrenia sem contacto prévio com medicação (Hirayasu et al, 1998a), após a melhoria sintomática (Blackwood et al., 1987; Coburn et al., 1998; Pass, Klorman, Salzman Klein & Kaskey, 1980, Turetsky et al., 1998b) ou em doentes em remissão há bastante tempo (Rao, Ananthnarayanan, Gangadhar & Janakiramaiah, 1995), bem como em doentes pós primeiro surto psicótico (Hirayasu et al., 1998b).

A diminuição da amplitude de P<sub>3b</sub> na esquizofrenia também foi associada aos sintomas negativos (Egan et al, 1994; Hirayasu et al, 1998a; Pfefferbaum et al, 1989; Strik, Dierks & Maurer, 1993) e aos sintomas positivos (Egan et al., 1994; Iwanami, Okajima, Kuwakado & Isono, 2000; Kawasaki et al, 1997; McCarley et al, 1989). A associação quer para sintomas negativos, quer para sintomas positivos, parece estar relacionada com a dependência de processos atencionais característica do P<sub>3b</sub> (Rissling & Light, 2010).

A redução da amplitude do subcomponente P<sub>3b</sub> não é específica da esquizofrenia, tendo sido reportada em doentes deprimidos e doentes com alcoolismo (Blackwood et al, 1987; Pfefferbaum, 1984).

Segundo Hall et al. (2006), a hereditabilidade da amplitude de P<sub>3b</sub> é elevada (70 - 80%), sugerindo que o P300 poderá servir como marcador de risco genético para a esquizofrenia (Winterer et al., 2001).

Vários estudos reportaram a existência de associações de anomalias do P<sub>3b</sub> com variações genéticas que contribuem para o aumento do risco genético para a esquizofrenia (Blackwood & Muir, 2004; Gallinat et al., 2003) e na meta-análise de Bramon et al. (2004) reportou-se um *effect size* para a esquizofrenia de 0.85 para a amplitude e de 0.57 para a latência ( $p < .001$  para ambos), sem influência significativa da medicação ou da duração da patologia.

Assim, encontram-se diminuições das amplitudes de P<sub>3b</sub> menos marcadas nos familiares não afetados de doentes com esquizofrenia, incluindo gémeos concordantes e discordantes (Blackwood, St. Clair, Muir & Duffy, 1991); Frangou et al, 1997; Karoumi et al, 2000; Saitoh et al, 1984; Schreiber et al, 1992; Turetsky et al, 2000; Weisbrod et al, 1999) e familiares sãos (Blackwood et al., 1991; Frangou et al, 1997; Kidogami, Yoneda, Asaba & Sakai, 1992; Roxborough, Muir, Blackwood, Walker & Blackburn, 1993; Saitoh et al, 1984). Estes dados sugerem que a redução da amplitude de P<sub>3b</sub> poderá ser um marcador de vulnerabilidade genética para a esquizofrenia. Friedman e colegas (Friedman, Cornblatt, Vaughan & Erlenmeyer-Kimling, 1988) e Karoumi e colaboradores (2000), no entanto, não conseguiram replicar estes resultados.

Relativamente aos efeitos dos fármacos na amplitude do P300, os estudos que existem reportam resultados contraditórios. Segundo López e colaboradores (2004), a administração aguda de D-anfetamina leva a um aumento da amplitude do P300; Niznikiewicz et al. (2005) reportaram, também, um aumento significativo na amplitude do componente em doentes tratados com clozapina, comparativamente à fase livre de medicação; mas este efeito não foi encontrado nos doentes tratados com clorpromazina. As drogas colinérgicas e a acetilcolina também aumentam a amplitude do P300, enquanto os fármacos anticolinérgicos desencadeiam a resposta oposta. Estes efeitos são mediados por recetores muscarínicos e nicotínicos (Anokhin et al, 2000; Neuhaus et al, 2006).

Sabe-se que os indivíduos após o primeiro surto de esquizofrenia evidenciam uma assimetria no P300, com menor voltagem do componente no lobo temporal esquerdo *versus* direito. Este achado foi descrito pela primeira vez em doentes crónicos, tendo a diminuição temporal esquerda sido correlacionada negativamente com a psicopatologia (McCarley et al, 1993; Turetsky et al, 1998a,b; Gallinat et al, 2001; Frodl et al, 2002).

Parece que a redução do componente no lobo temporal esquerdo é relativamente específica da esquizofrenia, quando contrastado com as psicoses afetivas (Salisbury,

Shenton & McCarley, 1999; O'Donnell, Vohs, Hetrick, Carroll & Shekhar, 2004). Nos doentes pós primeiro surto e nos doentes com esquizofrenia crónica, a diminuição da amplitude do componente a nível temporal esquerdo correlaciona-se positivamente com o volume da substância cinzenta do giro temporal superior posterior esquerdo, um dos locais geradores do P300, e área intimamente relacionada com o processamento da linguagem e pensamento (McCarley et al, 1993).

A estabilidade e a heritabilidade da amplitude do componente P<sub>3b</sub> é tão elevada quanto a duração MMN (Turetsky et al, 2007), ou seja, a fiabilidade teste-reteste está no intervalo 0.8 a 0.9 com a heritabilidade à volta de 0.6.

Dados estes valores, e também o facto de a diminuição do componente P300 se encontrar igualmente em membros da família de indivíduos com esquizofrenia, aceita-se que a amplitude do P300 possa corresponder a um marcador de risco genético para a esquizofrenia (Winterer et al, 2003; Hall et al, 2007; Turetsky et al, 2007). Uma meta-análise conduzida por Bramon et al. (2004) em familiares de doentes com esquizofrenia evidenciam uma diminuição significativa na amplitude do P300, com um *effect size* de 0.61.

Frodl e colegas (2002) descreveram uma correlação negativa da amplitude do P300 e a duração da doença. Turetsky e colaboradores (1998a,b) e Mathalon e colegas (2000) encontraram uma normalização do subcomponente temporal esquerdo, que se correlaciona com a alteração favorável do *score* da BPRS. Ford e colegas (1994) demonstraram que, com a resolução sintomática, se verificava um moderado aumento de amplitude do componente, mas os indivíduos não evidenciavam valores normais do componente, mesmo em períodos de remissão.

As anomalias da latência de P300 não são um dado tão robusto, pois alguns estudos evidenciaram maiores latências deste componente naqueles doentes (Blackwood et al., 1987; O'Donnell et al., 1995; Pfefferbaum et al., 1989; Romani et al., 1987; Souza et al., 1995), enquanto outros não reportaram diferenças (Pfefferbaum, 1984). O estudo de 1995 de O'Donnell e colaboradores demonstrou a existência de diferenças na latência, com uma diminuição mais marcada na latência com a progressão da idade nos doentes com esquizofrenia comparativamente aos controlos.

Segundo Hall et al. (2007), MMN e P300 (diminuição da amplitude) evidenciam características de traço e estado, sendo o componente traço mais relacionado com a vertente genética e mais pronunciado para o P300.

## 2.5. Inibição do reflexo de sobressalto (Pre - Pulse Inhibition)

A inibição do reflexo de sobressalto é também uma medida bastante informativa da função inibitória e dos défices do processamento de informação na esquizofrenia.

O reflexo de sobressalto é um reflexo automático que consiste na contração automática e reflexa dos músculos faciais e dos músculos do esqueleto, em resposta a um estímulo intenso, em qualquer modalidade sensorial.

Na investigação humana utiliza-se geralmente o componente “piscar os olhos” da resposta de alarme corporal, que é medido através de eletromiografia dos músculos *Orbicularis oculi* (Graham, 1975).

Os primeiros autores a asseverar a existência de anomalias do PPI em doentes com esquizofrenia foram Braff e colaboradores (1978).

Neste paradigma, o primeiro evento (o impulsionador), de pouca intensidade inibe a resposta motora a um estímulo de alarme. Assim, descreve-se este componente avaliador do “*gating* sensório-motor”, contrariamente, por exemplo, ao P50, paradigma apenas sensorial.

A inibição do reflexo de sobressalto é um fenómeno robusto entre os mamíferos (Braff, 2010). O PPI não exhibe qualquer grau de habituação ou extinção após múltiplos ensaios e é um marcador neurobiológico relativamente estável. Segundo Cadenhead e colegas (Cadenhead, Carasso, Swerdlow, Geyer & Braff, 1999), a correlação intraclasse de medidas realizadas com três meses de distância temporal é de 0.94.

Do ponto de vista neurobiológico, o estímulo impulsionador tem influências inibitórias que são reguladas por ligações entre circuitos cortico-estriado-palido-talâmicos (Swerdlow, Caine, Braff & Greyer, 1992; Swerdlow & Koob, 1987). Portanto, o PPI reflete a ativação de processos de inibição comportamental que são regulados por circuitos neuronais no nível do prosencéfalo.

Para se desencadear um PPI, um estímulo impulsionado pouco intenso ativa os processos de base cerebral que impedem a responsividade a eventos sensoriais durante uma curta janela temporal. Os limites temporais determinados empiricamente oscilam entre os 30 e os 500 ms em duração (Graham, 1975; Braff, 2010).

Os intervalos temporais estímulo-impulsionador-estímulo, utilizados na investigação humana, são de 30 a 240 ms, com a máxima inibição de amplitude ocorrendo a intervalos de 120 ms.

A facilitação da latência (redução da latência da reação de sobressalto) ocorre tipicamente para intervalos curtos entre os estímulos (por exemplo, 30 ms) (Braff, 2010).

Segundo alguns autores (Braff et al, 1978; Braff, Geyer & Swerdlow, 2001; Swerdlow, Geyer, Blumenthal & Hartman, 1999; Braff, 2010), o período de reduzida responsividade reflexiva, após a apresentação do primeiro estímulo, protege transitoriamente a informação vinculada pelo referido estímulo, sem a interferência de estímulos mais intensos e eventualmente disruptores.

Assim, o PPI é concetualizado como um processo de inibição sensório-motor que auxilia o organismo a regular estímulos ambientais, apesar da elevada quantidade de estímulos não salientes, de forma a alocar seletivamente os recursos atencionais e motores aos estímulos salientes (Braff et al, 1978; Braff & Grillon, 1992; Braff, Swerdlow & Geyer, 1999; Grillon, Ameli, Charney, Krystal & Braff, 1992; Braff, 2010).

O PPI é considerado geneticamente determinado com base em dados de vários estudos do *Consortium of the Genetics of Schizophrenia – COGS* (Greenwood et al, 2007).

Nos doentes com esquizofrenia têm sido reportados sistematicamente défices nesta medida neurofisiológica (Braff et al, 1978; Bolino et al, 1994; Braff et al, 1992; Braff et al, 1999; Kumari, Soni & Sharma, 1999; Kumari, Soni, Mathew & Sharma, 2000; Kunugi et al, 2007; Takahashi et al, 2008; Weike, Bauer & Hamm, 2000).

Indivíduos esquizotípicos, não medicados e não psicóticos (Cadenhead, Geyer & Braff, 1993), bem como familiares não afetados com doentes com esquizofrenia (Cadenhead et al., 2000a,b) e indivíduos em fase prodrómica evidenciam também défices no PPI (Cadenhead et al., 1993; Cadenhead et al., 2000a,b; Bolino et al, 1994; Braff et al, 1978; Braff et al, 1992; Braff et al, 1999; Braff et al., 2001; Braff et al, 2007a; Grillon et al, 1992; Kumari et al, 1999; Kumari et al., 2000; Perry & Braff, 1996; Quednow et al, 2008; Weike et al., 2000).

De notar, no entanto, que os défices do PPI não são específicos da esquizofrenia, tendo sido encontrados também na Perturbação Obsessiva-compulsiva (Swerdlow et al, 1993; Hoenig, Hochrein, Quednow, Maier & Wagner, 2005), na Doença de Huntington (Valls-Solé, Muñoz & Valldeoriola, 2004), na síndrome da La Tourette (Castellanos et al., 1996), ou seja, em patologias habitualmente consideradas da família das

“perturbação de inibição”, nas quais se evidenciam anomalias nos circuitos neuronais cortico-estriado-palido-pontinus (Swerdlow et al., 1992).

Trata-se, assim, de um bom candidato a endofenótipo da esquizofrenia, continuando a ser alvo de estudos nesta área.

#### **Capítulo IV. O componente P200 dos Potenciais Relacionados com Eventos e o seu potencial endofenotípico**

Contrariamente aos componentes acima considerados, ainda muito pouco se sabe a respeito das características e do significado funcional do componente P200 em indivíduos sãos e em indivíduos com patologia.

Trata-se de uma onda positiva mais proeminente sobre o *vertex* (Cz), com uma latência de pico de sensivelmente 150 a 250 ms, elicitada por estímulos auditivos, visuais e somatossensoriais (Crowley & Colrain, 2004; Oades et al., 1995; Potts, Dien, Harry-Speiser, McDougal & Tucker, 1998; Roth, Ford, Lewis & Kopell, 1976).

Os estudos mais antigos a respeito deste componente referiam-se-lhe como a parte terminal de um potencial do *vertex* que incluía o N100, mas evidências recentes indicam que o P200 será um componente independente e poderá ser dissociado do N100 experimentalmente, desenvolvimentalmente e topograficamente (Crowley & Colrain, 2004). Experimentalmente tem sido dada atenção aos efeitos da intensidade, da duração dos estímulos, do intervalo interestímulos e da tonalidade (Alain, Woods & Covarrubias, 1997; Crowley & Colrain, 2004). Relativamente à intensidade, a literatura sugere que existe uma relação linear positiva entre a amplitude do componente P200 e a intensidade do estímulo (Crowley & Colrain, 2004) que não se verifica para o N100. Os resultados de Adler & Adler (1989) replicam a tendência linear descrita para intensidades que variam entre os 30 e os 70 dB SPL. No entanto, para intensidades superiores a 70 dB SPL, a amplitude de N100 diminui enquanto a do componente P200 continua a aumentar. A intensidade do estímulo influencia a latência do componente P200, tendo Adler & Adler (1989) sugerido uma relação quadrática entre aquelas variáveis. A latência mínima verificou-se para intensidades de 70dB SPL sendo que as variações observadas foram maiores para o P200, sobretudo para intensidades mais baixas, situadas entre os 30 e os 70 dB SPL.

Em relação à tonalidade dos estímulos verificou-se que os estímulos de frequências baixas, da ordem dos 250 a 400 Hz, elicitavam componentes de maiores amplitudes e latências, quando comparados com estímulos de alta frequência, da ordem de 1000 a 3000 Hz (Crowley & Colrain, 2004).

Os dados investigacionais que relacionam a duração de um estímulo e a amplitude de P200, sugerem uma relação linear positiva entre estas variáveis até



durações de 72 ms (Alain, Woods & Covarrubias, 1997), enquanto que para o N100 esta relação manter-se-ia até aos 24 ms, permanecendo depois a amplitude do componente.

O intervalo interestímulo também influencia a modulação dos PRE auditivos; para ISI de 0.5 a 10 segundos, a magnitude da resposta de N100/P200 aumenta de modo positivo segundo uma função logarítmica (Crowley & Colrain, 2004), mas com diferentes períodos de recuperação se utilizados ISI variáveis, o que se pode compreender pelo fenómeno da habituação da resposta para N100 (Roth et al., 1976).

A literatura existente também sugere que este componente não sofre o efeito de habituação, uma vez que não se verifica uma redução da amplitude com a repetição sucessiva do mesmo estímulo auditivo (Crowley & Colrain, 2004; Kenemans, Verbaten, Roelofs & Slangen, 1989). Este efeito deverá ser tido em conta dada a sobreposição temporal entre a atividade relacionada com N100 e a atividade de P200.

A análise topográfica destes dois componentes também sugere tratem-se de processos distintos.

Sabe-se atualmente que o pico N100 é resultante de três componentes distintos, anatómica e funcionalmente (Crowley & Colrain, 2004; Näätänen & Picton, 1987). O primeiro, fronto-central, com latência de pico de 100 ms, gerado bilateralmente pelos geradores verticais localizados no plano supra-temporal (Crowley & Colrain, 2004; Vaughan & Ritter, 1970) e pelo córtice auditivo primário localizado no giro de Heschl (Näätänen & Picton, 1987) apresenta um ligeiro aumento de amplitude no hemisfério contra-lateral ao canal de estimulação (Näätänen & Picton, 1987). O segundo componente do N1 é bi-fásico, com um pico positivo por volta dos 100 ms e negativo aos 150 ms, e regista-se nos elétrodos localizados na região temporal (Crowley & Colrain, 2004; Näätänen & Picton, 1987). Os estudos sugerem que este componente é gerado no aspeto lateral do giro temporal superior-áreas auditivas associativas ou córtice auditivo secundário – sendo ativado pelo córtice auditivo primário e, possivelmente, pelo tálamo (Crowley & Colrain, 2004; Näätänen & Picton, 1987). Este componente não é captado através da magnetoencefalografia, devido à orientação radial do dipolo que lhe dá origem (Näätänen & Picton, 1987). O terceiro componente do N1 auditivo é uma onda negativa com pico máximo no vertex e latência aproximada de 100 ms (Crowley & Colrain, 2004; Näätänen & Picton, 1987). A sua fonte é desconhecida, mas sugere-se que os processos que geram este componente envolvem uma ativação de redes neuronais que facilitam a deteção e análise do estímulo e a produção de uma

resposta, incluindo o sistema reticular-talâmico, que tem conexões diretas com o córtice pré-motor localizado no lobo frontal (Näätänen & Picton, 1987).

A topografia do P200, ao contrário da do N100, é similar nas modalidades auditiva, visual e somatossensorial, apresentando amplitude máxima no *vertex* (Crowley & Colrain, 2004).

Relativamente aos geradores neuronais do P200, ainda existem dados controversos, pois uma grande dificuldade neste estudo é a existência de vários processos de geração de componentes a ocorrer no intervalo de 150 a 250ms pós-estimulação.

Os estudos iniciais sugeriam que as fontes neuronais deste componente estariam localizadas principalmente na vizinhança do córtex auditivo do lado temporal (Elberling, Bak, Kofoed, Lebech & Saermark, 1980; Hari, Aittoniemi, Jarvinen, Katila & Varpula, 1980; Hari, Hamalainen, Hamalainen, Kekoni, Sams, & Tiihonen, 1990; Perrault & Picton, 1984).

Entretanto, McCarley et al. (1989) reportaram que a perda de tecido do lobo frontal estaria altamente correlacionada com a amplitude do P200 em condições de manipulação da atenção. Os mesmos autores sugeriram que mesmo que o córtex temporal seja o primeiro gerador deste componente, outras regiões cerebrais deverão modulá-lo, tal como o córtex frontal (McCarley et al., 1991). Tem também sido documentado que as lesões unilaterais do lobo temporal produzem défices de amplitude simétricos e assimétricos (Knight, Scabini, Woods & Clayworth, 1988; Scherg & Von Cramon, 1986). Outra fonte de modulação poderá ser o lobo parietal inferior, conforme é evidenciado em estudos lesionais (Knight et al., 1988). Atualmente apontam-se como mais prováveis o *output* auditivo do sistema de ativação reticular mesencefálico (Crowley & Colrain, 2004; Näätänen & Picton, 1987), o *planum temporale* (Crowley & Colrain, 2004) e a área 22 de Broadmann – BA 22 (Hari et al., 1987). Dados obtidos com estimulação somatossensorial indicam que a ativação da parte superior da fissura de Sylvius está associada ao P200, sugerindo a implicação do córtex somatossensorial secundário (Hari et al., 1990).

De acordo com McCarley e colaboradores (1991), dado que o P200 auditivo tem sido associado com o processamento de estímulos precoces (< 200ms) e geradores localizados no lobo temporal, este componente poderá ser particularmente relevante no estudo da esquizofrenia.

Dados relativos ao período de maturação de N100 e P200 suportam também a hipótese de existirem diferentes geradores neuronais para estes componentes. Enquanto o P200 matura por volta dos 2-3 anos de idade, o N100 completa o seu desenvolvimento na adolescência (Crowley & Colrain, 2004). O período mais curto de maturação para P200 pode ser explicado pela maturação neuronal precoce das conexões que ligam o tronco cerebral ao sistema de ativação reticular, apontado como um dos geradores de P200 (Crowley & Colrain, 2004; Rif, Hari, Hamalainen, & Sams, 1991).

Os estudos que relacionam as amplitudes de N100 e P200 reportam efeitos diferenciais da idade nestes componentes. Enquanto a amplitude de N100 tende a diminuir com a idade, a amplitude de P200 aumenta (Crowley & Colrain, 2004) sensivelmente até aos 60 anos, diminuindo depois em Cz, mas a sua topografia geral muda com a idade, sendo mais amplo nas áreas parietais em sujeito jovens e mais amplo nas áreas frontais nos sujeitos mais velhos (Anderer, Semlitsch & Saletu, 1996).

Uma possível explicação para este padrão está relacionada com um dos componentes que se sobrepõe a N100 e P200, o Processing Negativity (PN). Este componente, de amplitude negativa, está relacionado com a atenção, sendo que a sua diminuição com o aumento da idade explica o aumento da amplitude de P2 que se tornaria “menos negativo” (diminuição da amplitude do PN). Aumentos de amplitude de P200 registados durante o sono suportam esta hipótese (Crowley & Colrain, 2004).

O P200 é considerado parcialmente uma resposta exógena, dado que é automaticamente produzido independentemente da tarefa ou da atenção envolvida, mas também é sensível a manipulação atensiva, podendo as suas amplitude e latência variar com processos de atenção seletiva e de codificação de estímulos (Crowley & Colrain, 2004).

Brown e colegas (Brown, Cohen, Greenwald & Susser, 2000) sugeriram também que o P200 poderia estar relacionado com processos comparativos entre estados percebidos do mundo e estados espectáveis do mesmo, sendo, assim, um indicador de congruência ou não entre estímulos.

Garcia-Larrea e colaboradores (Garcia-Larrea, Lukaszewicz & Mauguière, 1992) apontaram, por seu turno, que o P200 poderia consistir em dois componentes isolados, o P150 exógeno (120-200ms), que corresponderia ao tradicional P200, e o endógeno P250 (220-280ms), que seria modulado para variáveis das tarefas.

Outros autores (Novak, Ritter & Vaughan, 1992) indicaram o aparecimento de uma “positividade *non target*” sensivelmente na latência de 270ms, refletindo um processo atencional necessário à discriminação auditiva.

Estes estudos evidenciam que o P200 é um componente modulado por características dos estímulos e por variáveis cognitivas, relativas às tarefas avaliadas.

Por outro lado, as respostas naquela janela de latência a estímulos frequentes nos paradigmas de bola-rara são também especialmente relevantes, dado que se relacionam com défices funcionais da esquizofrenia: apesar do P200 ser automaticamente produzido, funcionalmente parece estar relacionado com a codificação precoce dos estímulos pelo córtex auditivo (Picton & Hillyard, 1974), sendo sujeito a modificações cognitivas e pode refletir processos relacionados com mecanismos atencionais automáticos (Garcia-Larrea et al., 1992).

As respostas a estímulos não alvo deverão refletir também processos cerebrais de processamento de informação que não são relevantes (Laurent et al., 1999).

Quando se consideram os resultados do P200 em paradigmas de bola-rara na esquizofrenia, os resultados são muitas vezes contraditórios. Alguns estudos não evidenciam diferenças nas amplitudes e nas latências do P200 nos doentes comparativamente a controlos (Ford, White, Lom & Pfefferbaum, 1994; Kogoj, Pirtosek, Tomori & Vodusek, 2005; Muir, Clair & Blackwood, 1991; Winterer et al., 2001).

Por outro lado, um número significativo de estudos tem reportado uma diminuição da amplitude do componente P200 auditivo nesta patologia (Blackwood et al., 1987; Boutros et al., 1997, 2004; Frangou et al., 1997; Gilmore, Clementz & Buckley, 2005; McCarley et al., 1991; O'Donnell et al., 1993, 1994, 2004; Roth & Cannon, 1972; Salisbury, Collins & McCarley, 2010; Shenton et al., 1989; Stefansson & Jónsdóttir, 1996; Williams, Gordon, Wright & Bahramali, 2000).

O aumento da amplitude do P200 em doentes com esquizofrenia também foi reportado, sugerindo que este componente poderia refletir um défice na capacidade para desviar os recursos atencionais dos estímulos (Ogura et al., 1991), de acordo com o modelo de Garcia-Larrea e colaboradores (1992).

Segundo Bahramali, Lim, Rennie, Meares e Gordon (2001), este componente é também caracterizado por maiores latências em todos os elétrodos.

Brown e colaboradores (Brown, Gonsalvez, Williams & Gordon, 2000) observaram as diferenças nos potenciais evocados para estímulos frequentes e estímulos

alvos e reportaram que tanto doentes com esquizofrenia, como controlos apresentavam os mesmos resultados: as amplitudes para os estímulos alvos eram similares ou inferiores às amplitudes do componente para estímulos frequentes.

Relativamente à latência, o grupo de doentes evidenciava um atraso no processamento dos estímulos alvo, mas mesmas latências para os estímulos não alvo.

Neste sentido, os autores consideraram que as alterações reportadas noutros estudos poderiam resultar de outros fatores que não a medicação.

De facto, vários estudos têm evidenciado que o P200 é modificável pelos fármacos antipsicóticos (Adler & Gattaz, 1993; Boutros et al., 1997; O'Donnell et al., 1993; Roth & Cannon, 1972; Winterer et al., 2001). Karoumi et al. (2000), contrariamente, reportaram que as anomalias do P200 não se correlacionavam com a idade, o estado clínico, a duração da doença ou o tratamento antipsicótico.

Os resultados dos estudos de correlação entre as medidas do P200 e a avaliação psicopatológica são também limitados: existem estudos que reportam uma correlação negativa entre a latência de P200 para estímulos frequentes com a subescala positiva de PANSS (Laurent et al., 1999), com o índice de alucinações e delírios (Roth, Pfefferbaum, Kelly, Berger, Kopell, 1981) e com o fator anergia e positivamente com o fator “agitação”, tal como é medido pelo BPRS (Adler & Gattaz, 1993).

Nagasawa e colaboradores (1999) evidenciaram que a maior amplitude de P200 estava associada com uma pior performance no Trail Making Test – B.

Um estudo recente de meta-análise deste componente (Ferreira-Santos et al., 2012) permitiu esclarecer melhor os resultados contraditórios que têm surgido na literatura.

Assim, a análise das amplitudes de P200 em Cz discriminando os estímulos frequentes dos estímulos raros indica que existem efeitos significativos que vão em direções opostas: os estímulos frequentes tendem a elicitar P200 de menor amplitude nos doentes; os estímulos raros tendem a elicitar maiores amplitudes naquele mesmo grupo.

Um efeito similar foi encontrado ao nível de latência de P200 em Cz, ou seja, nos doentes, a latência é menor para os estímulos frequentes e maior para os estímulos alvo. Parece haver ainda uma associação negativa entre a medicação e a latência deste componente para os estímulos frequentes, sugerindo que o incremento da dose de medicação está relacionado com uma latência de pico mais curta nos doentes, comparativamente aos controlos.

Apesar destes dados, ainda é necessário realizar muito trabalho investigacional para compreender melhor a natureza deste componente e a sua relevância funcional na esquizofrenia.

## **Parte II - Trabalho empírico**

## **Capítulo V. Introdução aos estudos empíricos**

### **1. Justificação do trabalho e enquadramento geral**

A esquizofrenia é uma síndrome complexa que se apresenta com uma multiplicidade de sintomas, os quais refletem o atingimento dos aspetos mais nobres do funcionamento humano, nomeadamente a cognição, as emoções, a volição e o comportamento em geral (Andreasen, 1997).

Trata-se de uma das mais graves psicoses alvo da atenção da Psiquiatria, sendo considerada uma patologia com uma complexa arquitetura genética interagindo com fatores ambientais. Esta complexidade reflete-se numa marcada heterogeneidade a todos os níveis, podendo considerar-se que se trata de uma característica nuclear à sua apresentação e que tem enviesado sucessivas gerações de trabalhos investigacionais.

Na procura da resolução deste problema, tem vindo a ser utilizada a estratégia endofenotípica, a qual procura definir endofenótipos da patologia, ou seja, características neurobiológicas ou neurocomportamentais associadas à esquizofrenia e intimamente ligadas à expressão genética. Esta estratégia tem levado à investigação em múltiplas áreas da esquizofrenia, mas ao nível da cognição e da neurofisiologia têm vindo a realizar-se avanços consideráveis.

A importância dos défices cognitivos na esquizofrenia é conhecida há muito tempo. Apesar de não existirem dúvidas, atualmente, da existência destes défices, a natureza do mesmo, a sua relação com os sintomas, a estabilidade ao longo do tempo e a sua fisiopatologia continuam por desvendar. Por outro lado, o desenvolvimento dos PREs permitiu uma janela no conhecimento dos mecanismos neuronais subjacentes a este défice. A resolução na ordem dos milissegundos que os potenciais cerebrais relacionados com estímulos permitem, nos paradigmas cognitivos, possibilita a realização de um mapa espaço-temporal da atividade elétrica cerebral no tempo real da cognição.

Relativamente ao componente P200 dos potenciais relacionados com eventos, alguns estudos levantam hipóteses de se tratar de um endofenótipo.

Este trabalho investigacional pretende contribuir para o aprofundamento do conhecimento desta questão, ao comparar as características daquele componente neurofisiológico num grupo de doentes com esquizofrenia, com um grupo de familiares



em primeiro grau não psicóticos e um grupo controlo. Pretende ainda obter dados que permitam uma melhor compreensão do componente a nível funcional na área da esquizofrenia, estabelecendo relações com os resultados do desempenho cognitivo.

Com esta investigação pretende-se conseguir uma melhor definição de marcadores de risco para a esquizofrenia e, em última análise, contribuir para um tratamento mais precoce e eficaz desta grave patologia, com consequentes reflexos na melhoria do seu prognóstico.

## **2. Objetivos do trabalho**

Tendo por base a informação referenciada, o presente estudo tem os seguintes objetivos gerais:

(1) Assegurar se os critérios para a definição de um endofenótipo se aplicam ao componente P200 dos PRE ao verificar o seu tipicismo, morfologia e permanência em doentes com esquizofrenia pós primeiro surto da patologia, em familiares assintomáticos em primeiro grau destes doentes e em controlos saudáveis;

(2) Avaliar do ponto de vista neuropsicológico, de forma transversal, uma amostra de doentes com esquizofrenia pós primeiro surto, comparando-os com um grupo de familiares assintomáticos em primeiro grau, com um grupo de doentes crónicos e ainda com um grupo controlo saudável;

(3) Verificar se as características encontradas neste componente podem acrescentar informação relativamente ao significado funcional do P200, enquanto processo neurofisiológico relevante para o processamento da informação.

Relativamente aos objetivos elencados, este trabalho assume como hipóteses nucleares a testar as que se referem ao componente P200 como potencial endofenótipo da esquizofrenia e que se enunciam da forma seguinte:

**Hipótese da especificidade do componente:** existe uma alteração neste componente PRE no grupo de pessoas com esquizofrenia que se traduz num aumento da sua amplitude e latência em resposta a estímulos raros, ou numa diminuição da sua amplitude e latência em resposta a estímulos frequentes, comparativamente com controlos saudáveis. A hipótese foi formulada neste sentido dado que a meta-análise de

Ferreira-Santos e colegas (2012) sustenta que a amplitude e a latência de P200 variam em função do tipo de estímulo aplicado (frequente ou raro).

**Hipótese da hereditabilidade do componente:** as alterações acima especificadas também são patenteadas por familiares assintomáticos em primeiro grau, ainda que de forma atenuada;

**Hipótese da estabilidade:** as alterações supracitadas mantêm-se ou, inclusive, agravam-se com a cronicidade da doença.

A interpretação do componente P200 não pode ser dissociada dos componentes que lhe estão mais próximos, como é o caso do N100 e do P300. A sua sequenciação temporal permite a compreensão dos mecanismos neurofisiológicos e neurocognitivos subjacentes e as suas alterações na esquizofrenia traduzem a existência de défices no processamento de informação, desde os processos mais precoces, pré-atentivos, até aos processos de maior complexidade que envolvem estruturas corticais. Ficando na charneira entre o N100 e o P300, o estudo do P200 teria que considerar também os componentes acima referidos.

Assim, de forma acessória e no plano da tipificação neurofisiológica da doença, formularam-se as seguintes hipóteses:

**Hipótese 1:** os componentes N100 e P300 em resposta a estímulos raros mostram uma menor amplitude e uma maior latência no grupo dos doentes pós primeiro surto, comparativamente com controlos saudáveis e familiares assintomáticos em primeiro grau, tendo estes últimos valores intermédios;

**Hipótese 2:** os componentes N100 e P300 em resposta a estímulos raros mostram uma menor amplitude e uma maior latência no grupo dos doentes crónicos comparativamente com os doentes pós primeiro surto.

Como foi evidenciado na revisão teórica a respeito da esquizofrenia, qualquer estudo que vise o melhor conhecimento desta patologia terá forçosamente de caracterizar os indivíduos do ponto de vista cognitivo. Por outro lado, tendo como objetivo principal o estudo de um componente dos PRE que está envolvido em processos cognitivos básicos e precoces, tornou-se, mais uma vez, indispensável procurar correlatos neurocognitivos daquele mesmo componente.

Nesse sentido, formularam-se as seguintes hipóteses no que se refere à tipificação neuropsicológica da doença:

**Hipótese 3:** os doentes pós primeiro surto evidenciam piores desempenhos ao nível dos domínios cognitivos enunciados na literatura como estando afetado na doença (aprendizagem e memória; atenção e concentração; funcionamento executivo e velocidade de processamento), comparativamente com controlos saudáveis e familiares assintomáticos em primeiro grau, apresentando estes últimos valores intermédios;

**Hipótese 4:** os doentes crónicos evidenciam desempenhos semelhantes em todos os domínios atrás referidos comparativamente com os doentes pós primeiro surto.

Além das hipóteses acima enunciadas, efetuaram-se análises estatísticas exploratórias tendo em vista dar resposta a um dos objetivos deste trabalho de investigação: aumentar o conhecimento do significado funcional do componente P200. Mais concretamente, exploraram-se as correlações entre amplitude/latência do P200 e: (1) variáveis clínicas de potencial interesse; (2) variáveis neuropsicológicas de cada um dos domínios cognitivos avaliados.

Todo o Projeto de Estudo foi apresentado e aprovado pelo Conselho de Administração e respetiva Comissão de Ética do Hospital de São João e pela Direção do Serviço de Psiquiatria desta Instituição.

## **Capítulo VI.**

### **Estudo I: Verificação dos critérios endofenotípicos do componente P200**

#### **1. Métodos**

##### **1.1. Participantes**

Os participantes neste estudo estão organizados em quatro grupos: o grupo dos doentes pós primeiro surto, o grupo dos seus familiares em primeiro grau (pais e irmãos), os doentes crónicos e o grupo controlo.

##### **1.1.1. Amostra dos doentes pós primeiro surto**

A amostra foi selecionada a partir de um grupo alargado de indivíduos ( $N = 99$ ), internados no Serviço de Psiquiatria entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012, por evidenciarem alterações de comportamento decorrentes de um primeiro surto psicótico.

Estes doentes apresentavam à data da alta, diagnósticos correspondentes às seguintes categorias: Esquizofrenia; Perturbação Esquizofreniforme; Perturbação Psicótica Breve; Perturbação Psicótica Induzida por Substâncias e Perturbação Psicótica Sem Outra Especificação (DSM-IV-TR; APA, 2002).

O período de tempo alargado para recolha de dados prendeu-se com o facto de, entre os doentes elegíveis para o estudo, ter sido eliminado, posteriormente, um conjunto de indivíduos cujas características não estavam de acordo com os critérios de seleção, pois o acompanhamento posterior permitiu esclarecer com maior certeza o diagnóstico final dos indivíduos.

Ao selecionar doentes pós primeiro surto psicótico para o estudo do componente P200, pretendeu-se eliminar um conjunto de fatores confundidores, relacionados com a toma prolongada de fármacos antipsicóticos, com os efeitos de deterioração da idade, da duração da patologia, da falta de estimulação cognitiva, quer ao nível da avaliação neurofisiológica, quer ao nível da avaliação neuropsicológica.

Todos os participantes foram estudados no período de três meses após a alta do internamento do Serviço de Psiquiatria do Hospital de São João, foram informados dos constrangimentos do procedimento experimental e assinaram previamente a declaração de consentimento informado.

Reuniu-se inicialmente uma amostra constituída por 38 doentes que apresentaram o diagnóstico de Psicose Esquizofrénica segundo os critérios da DSM – IV - TR.

A amostra final para o estudo neurofisiológico ficou constituída por 29 doentes pós primeiro surto de Esquizofrenia, dado que foi necessário excluir alguns casos pelo facto dos seus traçados eletroencefalográficos não apresentarem qualidade suficiente para possibilitar a extração de PRE, por excesso de ruído.

A amostra selecionada cumpriu os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

#### **Critérios de inclusão**

- (1) Diagnóstico de Esquizofrenia, estabelecido por dois psiquiatras e de acordo com os critérios da DSM-IV-TR (APA, 2002).
- (2) Idade compreendida entre os 16 e os 45 anos;
- (3) Estabilização clínica e farmacológica durante o mês prévio à avaliação;
- (4) Escolaridade mínima de quatro anos;
- (5) Leitura, compreensão e assinatura do Consentimento Informado (considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Internacional, Anexo 1)

#### **Critérios de exclusão**

- (1) Patologia aguda a nível infeccioso, neurológico ou tumoral do sistema nervoso central;
- (2) Patologia médica não controlada;
- (3) Consumo de drogas ilícitas no mês prévio à avaliação;
- (4) Alteração psicofarmacológica no mês prévio à avaliação;
- (5) Antecedente de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência;
- (6) Défices sensoriais, nomeadamente auditivos e visuais;
- (7) Atraso mental.

### **1.1.2 Amostra dos familiares dos doentes pós primeiro surto**

Esta amostra incluiu 38 familiares em primeiro grau dos doentes (pais e irmãos), sem patologia psicótica diagnosticada, que acederam em participar na recolha de dados eletrofisiológicos (os familiares de três dos doentes recusaram-se a participar), e cujos traçados permitiram a extração dos PRE.

Os critérios de inclusão e exclusão foram os seguintes:

#### **Critérios de inclusão**

- (1) Idade compreendida entre os 16 e os 45 anos;
- (2) Ausência de sintomas psiquiátricos no momento da avaliação;
- (3) Ausência de diagnóstico de perturbação psicótica prévia;
- (4) Escolaridade mínima de quatro anos;
- (5) Leitura, compreensão e assinatura do Consentimento Informado  
(considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Internacional, Anexo 1)

#### **Critérios de exclusão**

- (1) Patologia aguda a nível infeccioso, neurológico ou tumoral do sistema nervoso central;
- (2) Patologia médica não controlada;
- (3) Consumo de drogas ilícitas no mês prévio à avaliação;
- (4) Alteração psicofarmacológica no mês prévio à avaliação;
- (5) Antecedente de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência;
- (6) Défices sensoriais, nomeadamente auditivos e visuais;
- (7) Atraso mental.

#### **1.1.3. Amostra dos doentes crónicos**

Com o intuito de testar a estabilidade do componente candidato a endofenótipo, foram estudados 13 doentes com diagnóstico de esquizofrenia estabelecido há cinco anos ou mais anos e confirmado segundo os critérios da DSM-IV-TR por dois psiquiatras, de um universo de 20 participantes que acederam inicialmente em participar neste estudo.

Os doentes foram recrutados aleatoriamente a partir dos registos clínicos do serviço, quando recorriam à clínica de antipsicóticos de longa duração de ação ou após a sua passagem pelo Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria. Todos os participantes foram informados dos constrangimentos do procedimento experimental e assinaram previamente a declaração de consentimento informado.

Como critérios de inclusão e de exclusão, foram utilizados aqueles já referidos para a amostra dos doentes pós primeiro surto, tendo sido incluída a condição de que teriam que apresentar uma pontuação no MMSE superior ou igual a 27.

#### **1.1.4.Amostra dos controlos**

Trata-se de uma amostra de conveniência, dado que estes indivíduos foram recrutados a partir do contacto pessoal com estudantes, funcionários hospitalares e familiares dos mesmos, que acederam em colaborar e que reuniram os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

##### **CrITÉRIOS de inclusão**

- (1) Idade compreendida entre os 16 e os 45 anos;
- (2) Ausência de sintomas psiquiátricos no momento da avaliação;
- (3) Ausência de diagnóstico de perturbação psiquiátrica prévia;
- (4) Escolaridade mínima de quatro anos;
- (5) Leitura, compreensão e assinatura do Consentimento Informado  
(considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Internacional, Anexo 1)

##### **CrITÉRIOS de exclusão**

- (1) Patologia aguda a nível infeccioso, neurológico ou tumoral do sistema nervoso central;
- (2) Patologia médica não controlada;
- (3) Consumo de drogas ilícitas no mês prévio à avaliação;
- (4) Antecedente de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência;
- (5) Défices sensoriais, nomeadamente auditivos e visuais;
- (6) Atraso mental.

Todos os controlos foram entrevistados exaustivamente no sentido de colher dados relativos ao seu estado de saúde atual e à existência de patologia psiquiátrica.

## **1.2. Instrumentos**

### **1.2.1. *Aparatus* Eletrofisiológicos**

Os dados eletrofisiológicos recolhidos no âmbito deste projecto consistem em potenciais relacionados com eventos (PRE), obtidos a partir de registos de

eletroencefalografia, durante a apresentação de um paradigma experimental bola-rara auditivo.

Neste paradigma, foram apresentados aos sujeitos dois tons auditivos diferentes (um com uma frequência de 500 Hz e probabilidade de 80%; outro com frequência de 1500 Hz e probabilidade de 20%), organizados em três blocos, cada um composto por uma série de 100 estímulos sequencialmente apresentados. A intensidade dos tons foi de 74 dB e a duração de 70 ms (com *rise* e *fall* times de 5 ms). O intervalo inter-estímulos foi de 1.3 segundos, os tons foram apresentados binauralmente através de auscultadores ligados a um computador de estimulação com o *software MindTracer 4.0* (2005, Neuronics SA).

Um modelo do paradigma é apresentado na Figura 2:

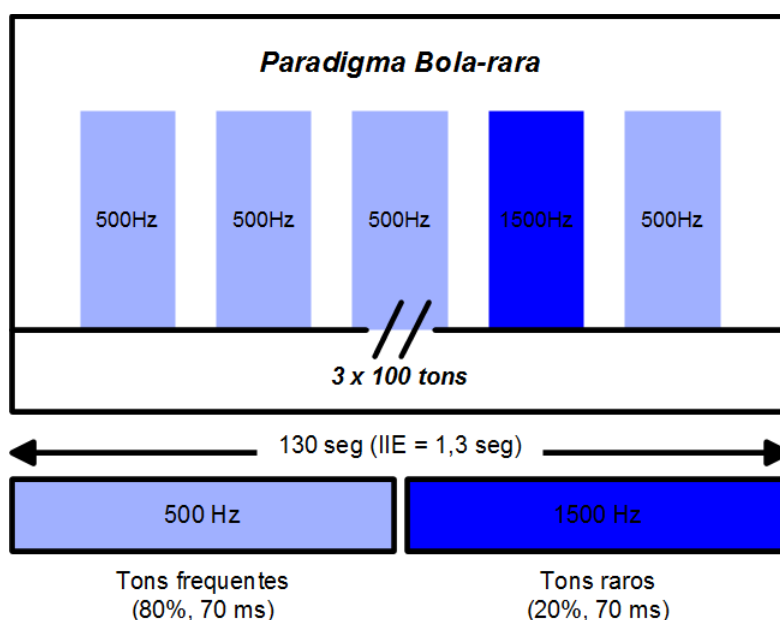


Figura 2. Esquemática do paradigma bola-rara auditivo utilizado

### 1.3. Procedimentos

Todos os registos de EEG para análise de PRE foram conduzidos durante a manhã, tendo os sujeitos sido previamente instruídos para tomar a primeira refeição do dia antes do procedimento. Aos indivíduos que foram seleccionados para o estudo e respectivos familiares foi explicado em detalhe em que consistia o estudo, o seu objetivo e a sua duração, com a finalidade de obter a sua participação voluntária. Antes do início



de cada prova foi assegurado que o indivíduo compreendeu bem as instruções das mesmas.

Todos os participantes foram informados dos constrangimentos do procedimento experimental e assinaram previamente a declaração de consentimento informado.

Os registos tiveram lugar numa sala isolada do piso -1 do Serviço de Psiquiatria do H.S.João com atenuação de ruído e luminosidade, onde os sujeitos permaneceram em estado de vigília, sentados confortavelmente numa cadeira.

Foi pedido aos participantes para contar mentalmente os tons mais agudos (raros) e para reportar esse número no final de cada série, enquanto deveriam ouvir os sons graves (frequentemente) sem realizar qualquer operação sobre eles.

Apenas foram mantidos para análise os traçados EEG dos blocos em que o grau de precisão das respostas foi igual ou superior a 90%.

Foi também pedido aos sujeitos que se movessem o menos possível e que evitassem pestanejar desnecessariamente. Entre os três blocos experimentais (de aproximadamente três minutos cada) os sujeitos puderam descansar.

Cada recolha demorou sensivelmente uma hora, incluindo a montagem da touca e a realização da tarefa experimental.

Os dados de EEG foram recolhidos com um amplificador *Medicid 5* (Neuronic SA), com uma taxa de digitalização de 256 Hz, e registados pelo *software EP Workstation 1.5 - Registro de Psicofisiología* (2005, Neuronic SA)

O posicionamento dos eléctrodos foi feito de acordo com o Sistema Internacional 10-20 para 19 eléctrodos Ag/AgCl, através do uso de uma touca elástica (Electro-Cap International). Os eléctrodos foram referenciados à média dos valores de dois eléctrodos colocados nos lobos das orelhas e um eléctrodo colocado na distância média entre Fz e Cz serviu de terra. As impedâncias foram mantidas abaixo de 15 kOhms em todos os eléctrodos.

Os registos contínuos EEG obtidos foram filtrados com recurso a um filtro digital de [0.3, 30] Hz.

Os artefactos oculares associados aos pestanejos foram detetados através de uma decomposição ICA, removendo-se os componentes com topografia e propriedades associadas a este tipo de artefactos (Viola et al., 2009). De seguida, o registo sujeito a uma inspeção visual e remoção manual de artefactos, após o que foi segmentado em épocas de 1000 ms (200 ms antes da apresentação do estímulo até 800 ms após a apresentação do estímulo).

Procedeu-se à correção da linha de base e à correção de tendências lineares por cada registo, seguindo-se a extração dos potenciais médios para todos os participantes de cada grupo.

Para N100 foram extraídas as medidas de amplitude de pico, amplitude média do componente e latência de pico para Fz, Cz e Pz, na janela temporal [100, 200] ms após a apresentação do estímulo. A amplitude média do componente foi calculada no intervalo [-25, 25] ms com referência à latência do pico negativo compreendido na janela temporal de N100.

Para P200 foram extraídas as medidas de amplitude de pico, amplitude média do componente e latência de pico para Fz, Cz e Pz, na janela temporal [150, 250] ms após a apresentação do estímulo. A amplitude média do componente foi calculada no intervalo [-25, 25] ms com referência à latência do pico positivo compreendido na janela temporal de P200.

Para P300 foram extraídas as medidas de amplitude de pico, amplitude média do componente e latência de pico para Fz, Cz e Pz, na janela temporal [250,500] ms após a apresentação do estímulo. A amplitude média do componente foi calculada no intervalo [-25, 25] ms com referência à latência do pico positivo compreendido na janela temporal de P300.

Todas as etapas de processamento de sinal foram conduzidas com recurso ao EEGLAB, v. 11.0.4b, uma *toolbox* do *software* MATLAB (2010a, The MathWorks).

### **1.3.1. Procedimento Estatístico de análise de dados**

Para caracterização da amostra apresentam-se as estatísticas descritivas apropriadas, designadamente frequências absolutas e frequências relativas para as variáveis categóricas, bem como medidas de tendência central e medidas de dispersão, para as variáveis métricas.

Para efeitos de verificação de emparelhamento entre amostras nas variáveis métricas, foram feitos testes *t* e ANOVAS, conforme o número de grupos em comparação; nas variáveis categoriais, efetuaram-se testes de  $\chi^2$  ou Exato de Fisher, quando o número de observações assim o exigia.

No que respeita aos dados experimentais, i.e., medidas de latência e amplitude de pico dos componentes dos PRE N100, P200 e P300, calcularam-se igualmente as estatísticas descritivas comuns (medidas de tendência central e dispersão), seguindo-se

os competentes testes estatísticos paramétricos para dar resposta às hipóteses experimentais. Mais concretamente, ao invés de se proceder a uma ANOVA de Medidas Repetidas a dois fatores intragrupo - *condição* (estímulos frequentes e estímulos raros) e *elétrodo* (Fz, Cz, Pz) – e entrando com o *grupo* (doentes, familiares, crónicos, controlos) como variável intergrupo, testes estes cujos resultados não interessavam à maior parte das hipóteses estatísticas em estudo, optou-se por realizar MANCOVAS específicas para testar cada uma das hipóteses experimentais, entrando sempre com o *grupo* como variável independente, as medidas de amplitude ou latência de pico nos três elétrodos da linha média como variáveis dependentes e a idade como covariante.

Relativamente ao pressuposto da normalidade, foi utilizado o teste de Shapiro Wilks, tendo sido detetada uma violação generalizada da normalidade das distribuições (todos SW <.005), pelo que se procedeu ao cálculo da assimetria, através da divisão do coeficiente de assimetria pelo desvio padrão do mesmo. Dado que nem a assimetria era > 1, nem o resultado da divisão atrás referida era > 1, mantiveram-se as MANCOVAS.

Atendendo ao facto de se terem encontrado violações da esfericidade, verificados através do teste M Box (<.001), decidiu-se aplicar e calcular sistematicamente o valor de Pillai's Trace, o de Hotelling's  $T^2$  no caso de comparações entre dois grupos.

As MANCOVAS foram seguidas por ANCOVAS ou análises de covariância para isolar os elétrodos em que ocorrem diferenças significativas entre grupos, sempre controlando as diferenças de idade. Por fim, realizaram-se testes *post hoc* para identificar entre que pares de grupos tais diferenças têm lugar.

Foram realizadas, quando necessárias, correlações utilizando o *r* de Pearson.

Importa referir que foram utilizadas medidas paramétricas de análise dos dados, porque se trata de testes com maior poder estatístico, e as violações dos pressupostos à sua utilização não introduziram alterações nos resultados (paralelamente aos dados reportados, foram realizados testes não paramétricos, tendo sido obtido o mesmo padrão de resultados).

## 2. Resultados

### 2.1. Estatística descritiva

#### 2.1.1. Caracterização sociodemográfica dos participantes no estudo

As características sociodemográficas dos quatro grupos de participantes neste estudo encontram-se descritas no Quadro 6.

Verificou-se que as amostras não se encontravam estatisticamente emparelhadas quanto à *idade*, havendo uma diferença significativa entre os grupos,  $F(3,133) = 36.6, p < .001$ . No entanto, não se encontraram diferenças estatísticas entre os controlos e os indivíduos pós primeiro surto,  $t(84) = 2.2, p = .057$ , nem entre o grupo dos familiares e dos doentes crónicos,  $t(49) = 1.49, p = .139$  (em todos os outros casos  $p < .001$ ). O conhecimento do fato de que o P200 é um dos raros componentes do PRE cuja amplitude aumenta com a idade e as diferenças acima assinaladas entre os grupos obrigou à introdução da *idade* como covariante na análise estatística inferencial.

Relativamente ao fator *escolaridade*, verificou-se que as amostras também não se encontravam emparelhadas,  $F(3,133) = 11.3, p < .001$ .

Só não se encontraram diferenças entre o grupo dos controlos saudáveis e dos doentes pós primeiro surto,  $t(84) = 1.23, p = .391$ , nem entre o grupo dos familiares e dos doentes crónicos,  $t(49) = .212, p = .833$  (em todas as comparações entre grupos foram encontradas diferenças significativas, todos com  $p < .031$ ).

No que diz respeito à variável *sexo*, encontraram-se diferenças significativas entre os grupos,  $\chi^2(3, 137) = 19.5, p < .001$ , à exceção entre os grupos dos doentes pós primeiro surto e dos doentes crónicos, onde não se encontraram diferenças significativas ( $p=1$ ).

**Quadro 6.** *Resumo das características sociodemográficas dos participantes no estudo I*

|   | <b>Doentes pós primeiro surto</b><br>(n = 29)                 | <b>Familiares</b><br>(n=38)   | <b>Doentes Crónicos</b><br>(n=13)                              | <b>Controlos</b><br>(n=57)                                 |
|---|---|---|--|--|
| <b>Idade</b><br>Média anos<br>(DP)<br>(Min-Max) | 23.3 (4.12)<br>(18-37)  | 48.7 (15.8)<br>(17-73)  | 43.3 (13.8)<br>(21 -71)  | 29.0 (9.44)<br>(17-57)                                     |
| <b>Sexo</b><br>[n (%)]                          | ♀ – 5 (17%)<br>♂ – 24 (83%)                                   | ♀ – 24 (63%)<br>♂ – 14 (37%)  | ♀ – 2 (8%)<br>♂ – 11 (92%)                                     | ♀ – 18 (32%)<br>♂ – 39 (68%)                               |
| <b>Escolaridade</b><br>[Média anos<br>(DP)]     | 11.9 (3.56)<br>(6 - 18)                                       | 8.49 (4.53)<br>(4 - 17)   | 8.2 (3.7)<br>(4 – 16)  | 13.1 (4.51)<br>(4 - 23)                                    |
| <b>Estado civil</b><br>[n (%)]                  | Solteiro – 26 (90%)<br>Casado – 1 (3%)<br>Divorciado – 2 (7%) | Solteiro – 8 (21%)<br>Casado – 23 (60%)<br>Divorciado – 6 (16%)<br>Viúvo – 1 (3%) | Solteiro – 9 (70%)<br>Casado – 2 (15%)<br>Divorciado – 2 (15%) | Solteiro – 33 (58%)<br>Casado – 23 (40%)<br>Viúvo – 1 (2%) |
| <b>Estado laboral (%)</b>                       | Ativos – 14 (48%)<br>Inativos – 15 (52%)                      | Ativos – 28 (74%)<br>Inativos – 10 (26%)  | Ativos – 3 (23%)<br>Inativos – 10 (77%)                        | Ativos – 56 (98%)<br>Inativos – 1 (2%)                     |
| <b>Lateralidade</b><br>Dextros (%)              | 26 (90%)  | 38 (100%)   | 13 (100%)  | 56 (99%)   |

M: Média; DP: Desvio Padrão

### 2.1.2. Caracterização clínica e psicopatológica do grupo de doentes pós primeiro surto e dos doentes crónicos

As características clínicas e psicopatológicas dos grupos de doentes pós primeiro surto e dos doentes crónicos encontram-se sistematizadas no Quadro 7.

Relativamente à *idade de início*, verificou-se que existia uma diferença significativa entre os grupos,  $t(40) = -2.70$ ,  $p = .010$ , com o grupo dos doentes crónicos a evidenciar uma maior idade de início da sua patologia.

Quanto aos subtipos de esquizofrenia, os dois grupos de doentes não evidenciaram diferenças significativas,  $\chi^2(2, 42) = 2.82$ ,  $p = .245$ .

No que diz respeito à avaliação psicopatológica, realizada através da escala de PANSS, verificou-se que as amostras se encontravam emparelhadas para as várias subescalas e para a pontuação total (todos  $t(48) < 1.68$ , todos  $p > .102$ ).

**Quadro 7.** *Resumo das características clínicas e psicopatológicas dos doentes pós primeiro surto e crónicos*

|  | <b>Doentes pós primeiro surto</b>                | <b>Crónicos</b>  |
|--|--|--|
|  | <i>(n = 29)</i>                                  | <i>(n =13)</i>   |
| <b>Idade início da doença (anos; M (DP))</b>   | 20.9 (3.77)                                      | 25.9 (8.33)  |
| <b>Tempo até ao diagnóstico (anos; M (DP))</b> | 1.3 (1.5)  | —  |
| <b>Duração da doença (anos; M (DP))</b>        | 2.3 (1.9)  | 20.5 (11.1)  |
| <b>Subtipo de Esquizofrenia</b>                | Paranoide - 21 (72 %)<br>Desorganizada - 8 (28%) | Paranoide – 10 (77%)<br>Desorganizada – 2 (15%)<br>Indiferenciado – 1 (8%) |
| <b>Nº internamentos</b>                        | 1.07 (0.53)                                      | 1.54 (1.05)  |
| <b>Medicação</b>                               |  |  |
| <b>Longa duração</b>                           | 8 (28%)  | 6 (46%)  |
| <b>2º Geração</b>                              | 6  | 3  |
| <b>1ª Geração</b>                              | 2  | 3  |
| <b>Antidepressivos</b>                         | 3  | 3  |
| <b>Benzodiazepinas</b>                         | 19   | 4  |
| <b>Equivalentes Olanzapina/Dia</b>             | 15.56 (6.57) mg                                  | 14.68 (6.80) mg  |
| <b>Canábis</b>                                 |  |  |
| <b>Consumo prévio</b>                          | 12 (41%)   | 6 (46%)  |
| <b>Nº consumos</b>                             |  |  |
| <b>&lt; 50 episódios</b>                       | 10   | 4  |
| <b>&gt; 50 episódios</b>                       | 2  | 2  |
| <b>PANSS</b>                                   |  |  |
| <b>Geral</b>                                   | 35.2 (9.03)                                      | 30.6 (9.10)  |
| <b>Positiva</b>                                | 13.5 (3.56)                                      | 12.3 (3.30)  |
| <b>Negativa</b>                                | 19.4 (6.24)                                      | 15.6 (7.95)  |
| <b>Total</b>                                   | 68.1 (15.2)                                      | 60.3 (16.5)  |

*M: Média; DP: Desvio Padrão*

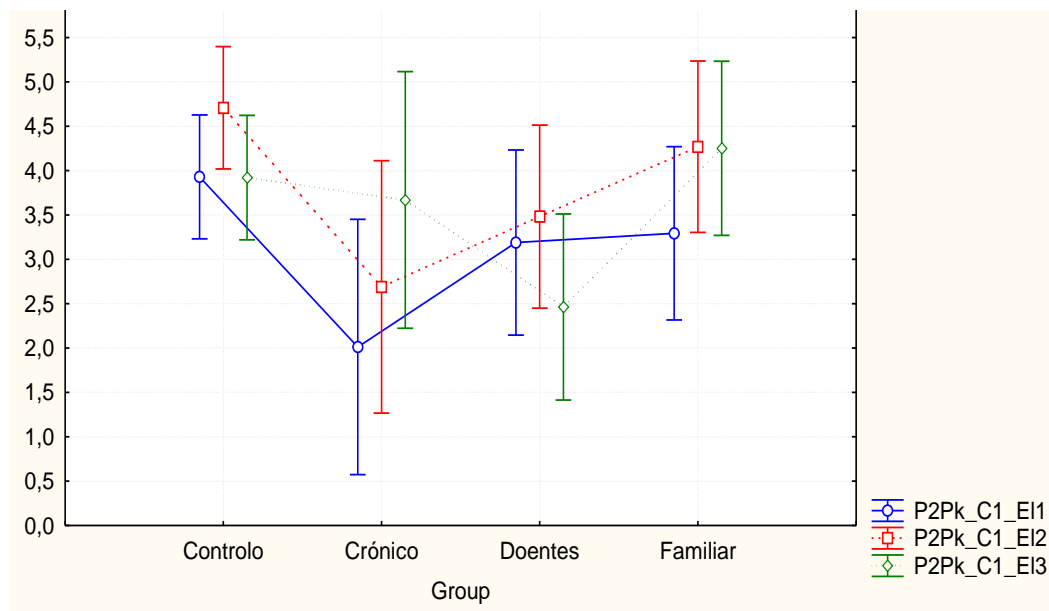
### **2.1.3. Estatísticas descritivas das médias das amplitudes e latências de pico do componente P200**

No Quadro 8 e na Figura 3 encontram-se sistematizados os valores relativos às médias das amplitudes de pico do componente P200 para os grupos em estudo e para as condições estímulos raros e frequentes. Todos os valores foram ajustados à idade.

**Quadro 8.** Amplitudes de pico de P200 para estímulos frequentes e raros nos grupos em estudo

|  | Frequentes          |                     |                     | Raros               |                     |                     |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|  | Fz<br><i>M (EP)</i> | Cz<br><i>M (EP)</i> | Pz<br><i>M (EP)</i> | Fz<br><i>M (EP)</i> | Cz<br><i>M (EP)</i> | Pz<br><i>M (EP)</i> |
| <b>Doentes pós primeiro surto</b><br>( <i>n=29</i> ) | 3.14<br>(0.53)      | 3.37<br>(0.52)      | 2.31<br>(0.52)      | 1.47<br>(0.56)      | 1.83<br>(0.67)      | 1.82<br>(0.60)      |
| <b>Familiares</b><br>( <i>n=38</i> )                 | 3.14<br>(0.52)      | 4.27<br>(0.51)      | 4.49<br>(0.51)      | 1.30<br>(0.55)      | 1.99<br>(0.66)      | 2.91<br>(0.58)      |
| <b>Doentes Crónicos</b><br>( <i>n=13</i> )           | 2.46<br>(0.62)      | 2.96<br>(0.61)      | 2.12<br>(0.54)      | 1.86<br>(0.61)      | 3.39<br>(0.78)      | 3.23<br>(0.64)      |
| <b>Controlos</b><br>( <i>n=57</i> )                  | 3.87<br>(0.35)      | 4.64<br>(0.35)      | 3.87<br>(0.35)      | 1.17<br>(0.37)      | 2.62<br>(0.44)      | 2.99<br>(0.39)      |

*M (EP)*: Média (Erro Padrão)



**Figura 3.** Amplitudes de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodos da linha média.

Barras de erro representam erro padrão (\*P2PK: amplitude de pico P200; C1: estímulos frequentes; EI1: Fz; EI2: Cz; EI3: Pz.).

Como se verifica pela visualização dos resultados, os valores das amplitudes de pico de P200 em resposta a estímulos frequentes são globalmente superiores aos valores

obtidos nas amplitudes de pico em resposta a estímulos raros, nos grupos dos doentes pós primeiro surto, respetivos familiares assintomáticos e controlos saudáveis, à exceção do grupo dos doentes crónicos, onde se visualiza uma relação oposta entre aqueles resultados.

No Quadro 9 e na Figura 4 encontram-se sistematizados os valores relativos às médias das latências de pico do componente P200 para os grupos em estudo e para as condições estímulos raros e frequentes. Todos os valores foram ajustados à idade.

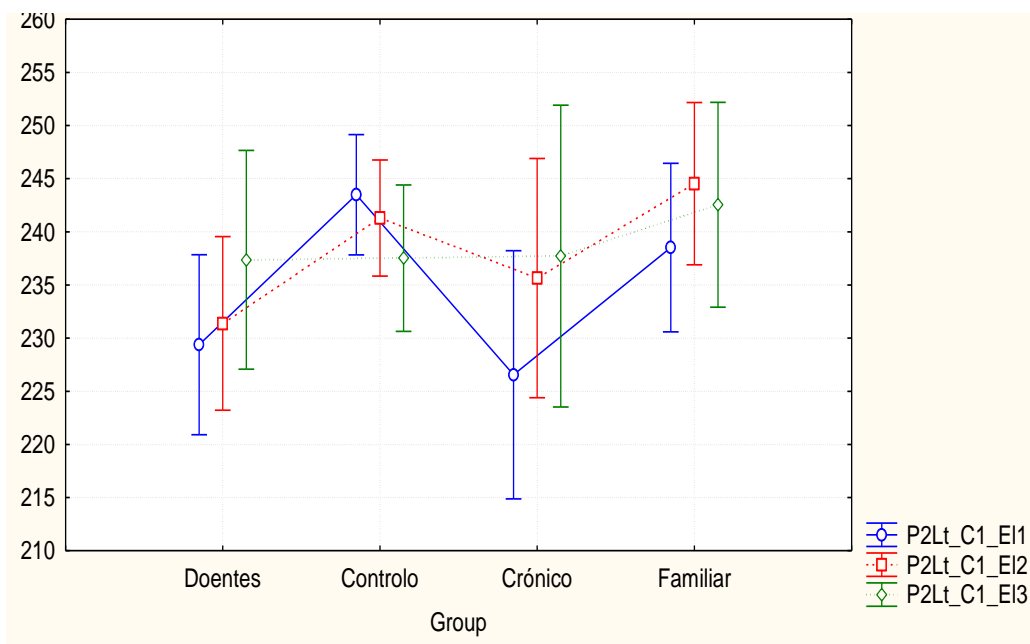
**Quadro 9.** *Latências de pico de P200 para estímulos frequentes e raros nos grupos em estudo.*

|  | Frequentes                 |                            |                            | Raros                      |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|  | <b>Fz</b><br><i>M (EP)</i> | <b>Cz</b><br><i>M (EP)</i> | <b>Pz</b><br><i>M (EP)</i> | <b>Fz</b><br><i>M (EP)</i> | <b>Cz</b><br><i>M (EP)</i> | <b>Pz</b><br><i>M (EP)</i> |
| <b>Doentes pós primeiro surto</b><br><i>(n = 29)</i> | 228.53<br>(4.13)           | 232.20<br>(4.14)           | 237.79<br>(5.30)           | 231.15<br>(5.02)           | 232.57<br>(4.63)           | 227.25<br>(6.01)           |
| <b>Familiares</b><br><i>(n = 38)</i>                 | 238.36<br>(4.06)           | 242.58<br>(4.07)           | 241.46<br>(5.21)           | 225.40<br>(4.94)           | 235.75<br>(4.55)           | 233.87<br>(5.91)           |
| <b>Doentes Crónicos</b><br><i>(n = 13)</i>           | 228.58<br>(7.63)           | 221.19<br>(7.23)           | 215.47<br>(7.70)           | 213.26<br>(6.91)           | 214.77<br>(6.74)           | 212.51<br>(7.84)           |
| <b>Controlos</b><br><i>(n = 57)</i>                  | 242.96<br>(2.74)           | 241.60<br>(2.75)           | 237.68<br>(3.52)           | 235.63<br>(3.36)           | 236.27<br>(3.08)           | 222.99<br>(3.99)           |

*M (EP): Média (Erro Padrão)*

Da observação do Quadro 9 ressalta o facto das latências de pico de P200 apresentarem valores ligeiramente superiores em resposta a estímulos frequentes, comparativamente às latências do componente em resposta aos estímulos raros, padrão que caracteriza todos os grupos em estudo.





*Figura 4.* Latências de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.

Barras de erro representam erro padrão (\*P2lt: latência de picoP200; C1: estímulos frequentes; E1: Fz; E2: Cz; E3: Pz.).

#### 2.1.4. Médias globais dos PREs em estudo nas várias amostras e Mapas topográficos do componente P200

Para maior facilidade de visualização destes valores, apresentam-se, em seguida, as médias globais dos potenciais relacionados com eventos nas quatro amostras estudadas e ainda os mapas topográficos do componente P200.

A observação das figuras sugere que os doentes pós primeiro surto apresentam menores amplitudes do componente P200 em resposta a estímulos frequentes e raros, comparativamente ao grupo controlo e em todos os elétrodo da linha média. Na generalidade dos elétrodo, o grupo dos familiares assintomáticos em primeiro grau parece ter amplitudes intermédias entre os grupos dos doentes e dos controlos saudáveis. As amplitudes evidenciadas pelos doentes crónicos são bastante similares àquelas apresentadas pelos doentes pós-primeiro surto.

Ao nível dos mapas topográficos, parece que o grupo dos doentes pós primeiro surto apresenta uma topografia do componente P200 distinta daquela que caracteriza os controlos para ambas as condições, não se destacando diferenças assinaláveis entre o grupo dos doentes jovens e dos doentes crónicos.

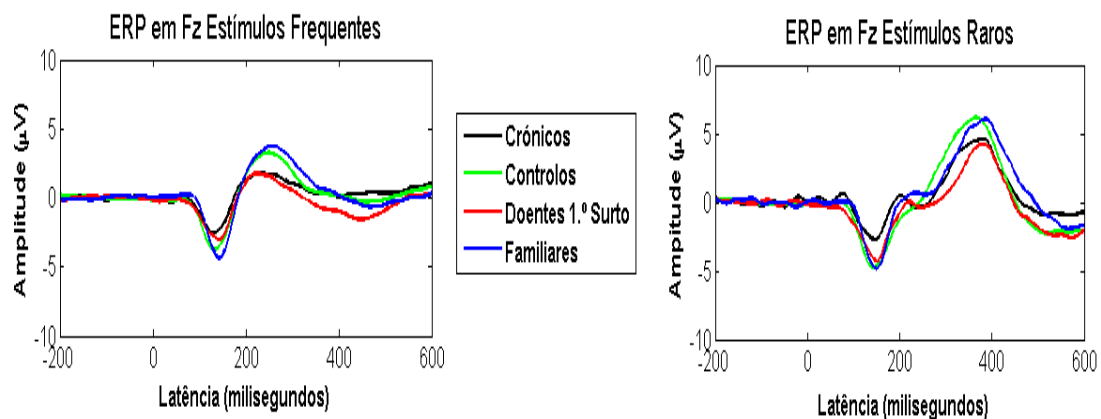


Figura 5. Traçados PRE obtidos em Fz para estímulos frequentes (esquerda) e raros (direita) nos quatro grupos em estudo.

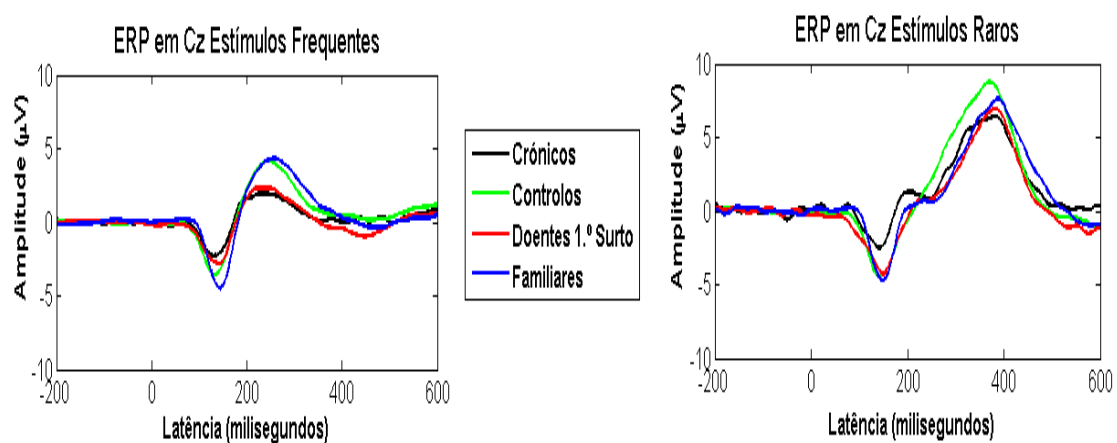


Figura 6. Traçados PRE obtidos em Cz para estímulos frequentes (esquerda) e raros (direita) nos quatro grupos em estudo.

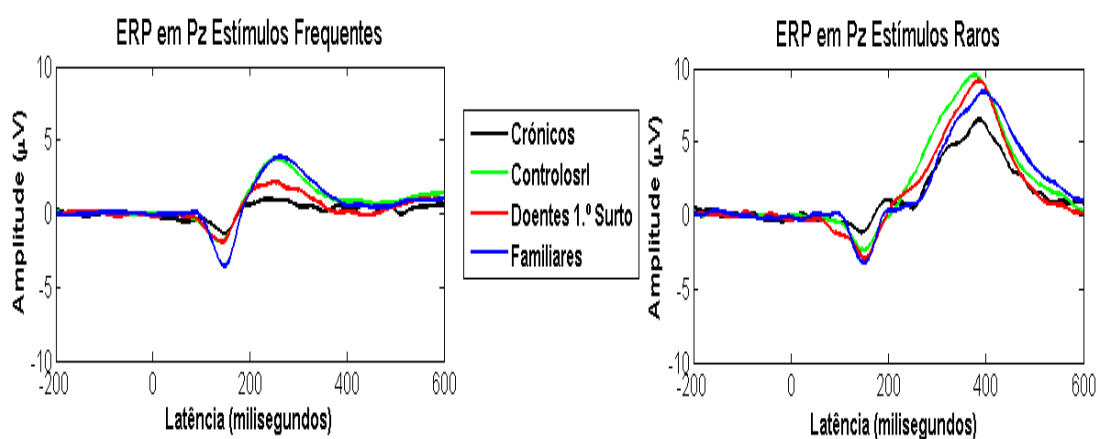
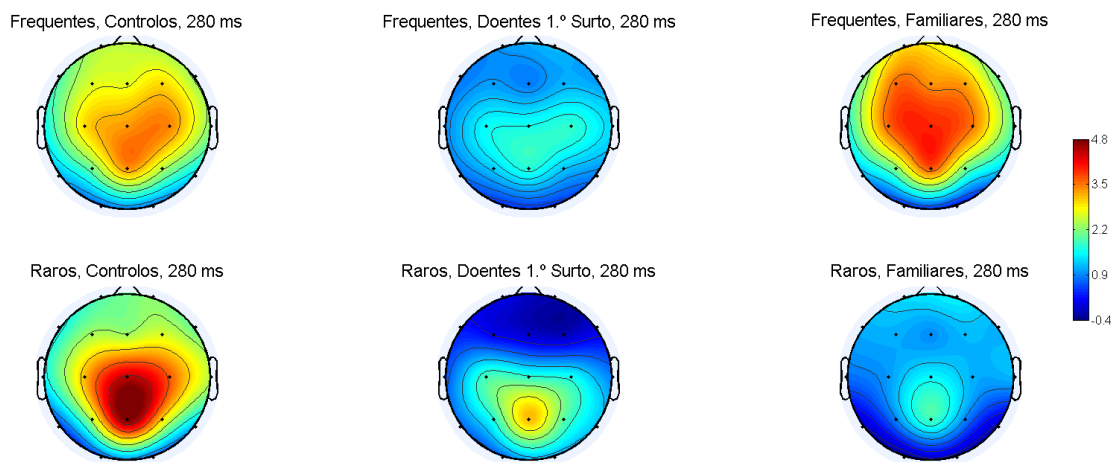
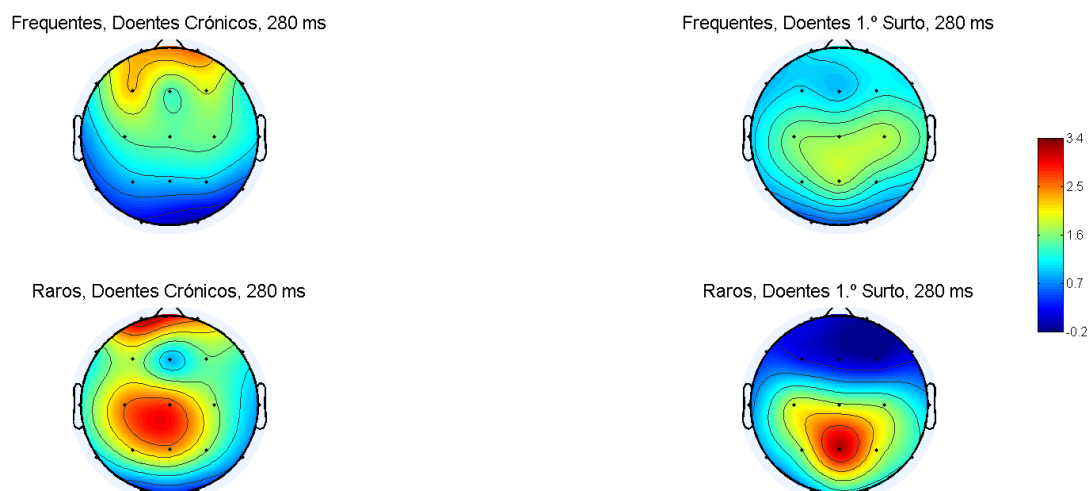


Figura 7. Traçados PRE obtidos em Pz para estímulos frequentes (esquerda) e raros (direita) nos quatro grupos em estudo.



*Figura 8.* Mapas topográficos do componente P200 para os grupos de doentes pós primeiro surto, familiares e controlos.



*Figura 9.* Mapas topográficos do componente P200 para os grupos de doentes pós primeiro surto e crónicos.

## 2.2. Estatísticas Inferenciais

Esta secção inicia-se pela apresentação dos testes estatísticos de verificação das variâncias globais dos quatro grupos, seguindo-se os testes de verificação das hipóteses experimentais nucleares deste trabalho de investigação, i.e., as que permitem verificar o cumprimento dos critérios endofenotípicos do componente P200, para, em momento subsequente, testar as hipóteses acessórias, ou seja, aquelas que se referem à

caracterização neurofisiológica e neuropsicológica da patologia em parâmetros que lhe estão associados pela investigação prévia.

Realizada uma MANCOVA para ter uma noção da variância global, entrando com o *Grupo* como a variável independente e as *amplitudes de P200* em resposta a estímulos frequentes nos vários elétrodos da linha média, e considerando ainda a *idade* como covariante, verificou-se a existência de uma diferença significativa entre os quatro grupos, Pillai's Trace = .240,  $F(18,359) = 1.83$ ,  $p = .021$ ,  $\eta_p^2 = .079$ .

Análises univariadas mostram que o efeito de grupo se refere ao eletrodo Cz,  $F = 3.07$ ,  $p = .030$ . Testes *post hoc* (Fisher LSD) efetuados para verificar as diferenças entre os quatro grupos, revelam uma diferença entre os grupos dos doentes pós primeiro surto e dos controlos saudáveis ( $p = .049$ ), com a amplitude do componente a ser inferior nos doentes. Constata-se também a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos dos doentes pós primeiro surto e respetivos familiares saudáveis ( $p = .008$ ) e ainda entre os grupos dos doentes crónicos e dos familiares dos doentes jovens ( $p = .050$ ) - ver estatísticas descritivas no Quadro 8 e a Figura 3.

Entrando agora com o *Grupo* como a variável independente e as *amplitudes de P200* em resposta a estímulos raros nos vários elétrodos da linha média e, considerando ainda a *idade* como covariante, verificou-se que existia um efeito quase significativo entre os grupos em estudo, Pillai's Trace = .119,  $F(9,396) = 1.83$ ,  $p = .061$ .

As análises univariadas não mostraram qualquer efeito nos vários elétrodos da linha média e os testes *post hoc* não evidenciaram diferenças entre grupos.

Foram realizadas novas MANCOVAS para verificar a variância global dos valores das latências para os quatro grupos em estudo.

Assim, entrando de novo com o *Grupo* como a variável independente e as *latências de P200* em resposta a estímulos frequentes nos vários elétrodos da linha média, e considerando ainda a *idade* como covariante, verificou-se que existia diferenças entre os quatro grupos em estudo, Pillai's Trace = .129,  $F(9,396) = 1.99$ ,  $p = .040$ ;  $\eta_p^2 = .041$ .

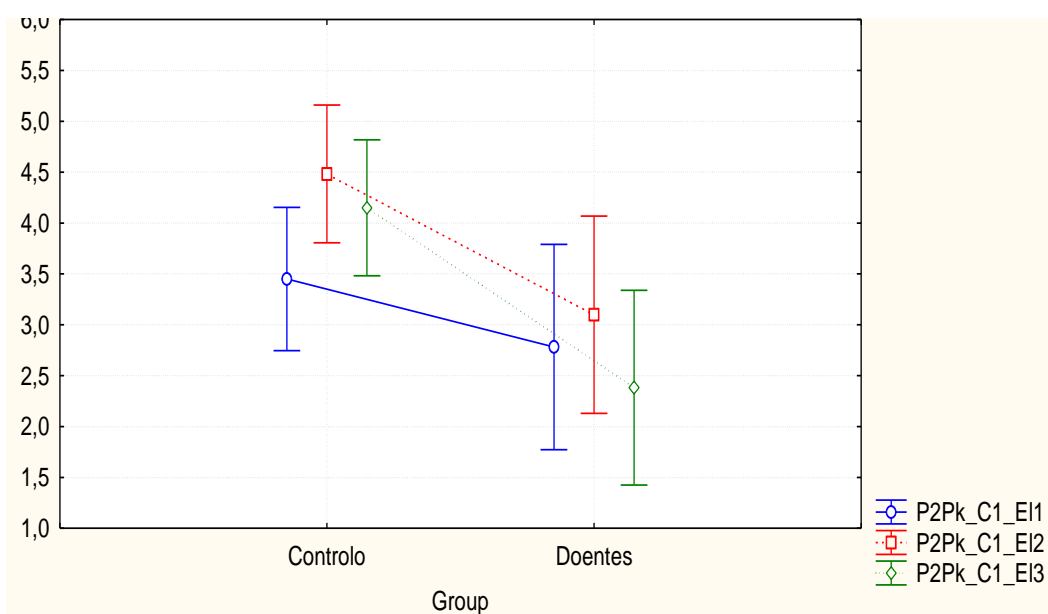
Análises univariadas mostram que o efeito de grupo se refere ao eletrodo Pz,  $F = 4.286$ ,  $p = .006$ . Testes *post hoc* (Fisher LSD) efetuados para verificar as diferenças entre os quatro grupos, revelam uma diferença entre os grupos dos doentes pós primeiro surto e dos controlos saudáveis ( $p = .000$ ), com a latência do componente a ser

inferior nos doentes, entre os grupos dos doentes pós primeiro surto e respetivos familiares saudáveis ( $p = .0008$ ) e ainda entre os grupos dos doentes crónicos e dos familiares dos doentes jovens ( $p = .040$ ) - ver estatísticas descritivas no Quadro 9 e na Figura 4.

Realizado o mesmo procedimento estatístico para as *latências de P200* em resposta a estímulos raros nos vários elétrodos da linha média, verificou-se que não existia diferenças entre os quatro grupos em estudo, Pillai's Trace = .082,  $F(9,396) = 1.23$ ,  $p = .270$ .

### 2.2.1. Testes estatísticos de verificação à Hipótese da especificidade

Entrando com o *Grupo* (doentes pós primeiro surto e controlos saudáveis) como variável independente e *amplitude de pico* do P200 em resposta aos estímulos frequentes nos elétrodos de linha média como medida dependente e contando, ainda, com a *Idade* como covariável, encontrou-se um efeito significativo de grupo para o conjunto dos elétrodos, Hotelling's Trace = .171,  $F(3,81) = 4.49$ ,  $p = .005$ ,  $\eta_p^2 = .142$ , com poder observado de .866 (ver Figura 10).



**Figura 10.** Amplitudes de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodos da linha média.

Barras de erro representam erro padrão (\*P2Pk: amplitude de pico P200; C1: estímulos frequentes; EI1: Fz; EI2: Cz; EI3: Pz.)

Análises univariadas mostram que o efeito de grupo se refere ao eletrodo Cz,  $F = 5.13$ ,  $p = .030$  e ao eletrodo Pz,  $F = 8.58$   $p = .004$ . Testes *post hoc* (Fisher LSD) efetuados para verificar a putativa diferença entre doentes e controlos saudáveis, condição necessária (embora não suficiente) para se afirmar a especificidade do componente, revelam uma diferença entre os grupos dos doentes pós primeiro surto e dos controlos saudáveis, com a amplitude do componente a ser inferior nos doentes ( $p < .05$ , ver estatísticas descritivas no Quadro 8).

Considerando como variável dependente a *amplitude de pico* de P200 em resposta a estímulos raros, não foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos, Hotelling's Trace = .022,  $F(3,81) = .62$ ,  $p = .61$ .

Seguindo o mesmo procedimento estatístico relativamente à *latência de pico* de P200 em resposta a estímulos frequentes, encontrou-se um efeito significativo de grupo, Hotelling's Trace = .124,  $F(3,81) = 3.34$ ,  $p = .023$ ,  $\eta_p^2 = .110$ , com poder observado de .70 (ver Figura 11).

Análises univariadas mostram que o efeito de grupo se refere ao eletrodo Fz,  $F = 9.41$ ,  $p = .003$  e ao eletrodo Cz,  $F = 4.37$   $p = .040$ . Mais uma vez, os testes *post hoc* (Fisher LSD) efetuados para verificar a putativa diferença entre doentes e controlos saudáveis, condição necessária (embora não suficiente) para se afirmar a especificidade do componente, revelam uma diferença entre os grupos dos doentes pós primeiro surto e dos controlos saudáveis, com a latência do componente a ser inferior nos doentes ( $p < .001$ , ver estatísticas descritivas no Quadro 9).

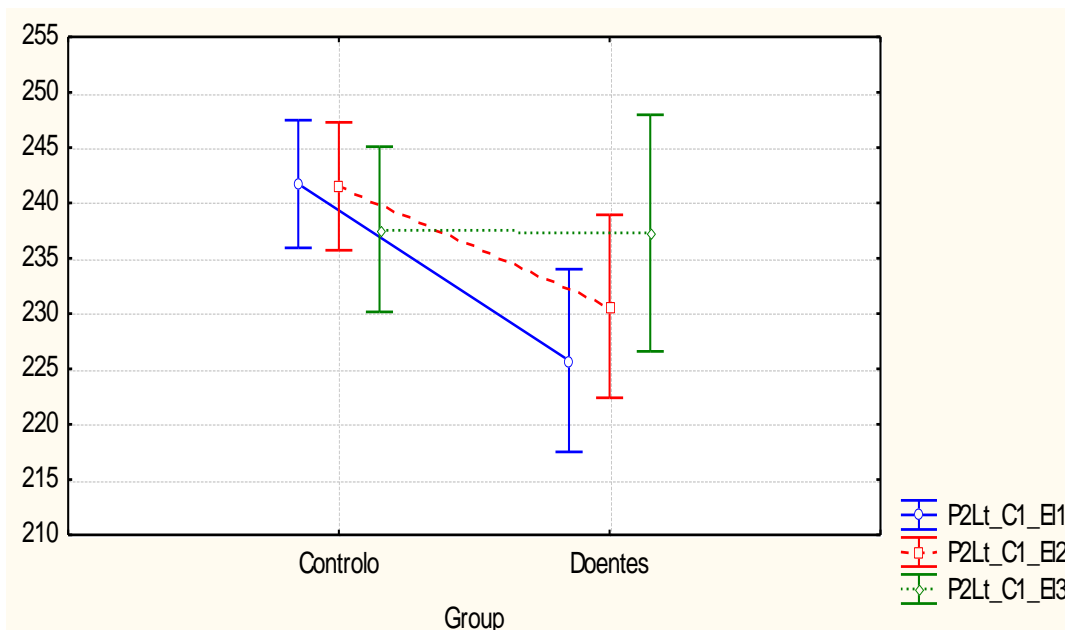


Figura 11. Latências de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.

Barras de erro representam erro padrão (\*P2Lt: latência de pico P200; C1: estímulos frequentes; E1: Fz; E2: Cz; E3: Pz.).

Considerando como variável dependente a *latência de pico* de P200 em resposta a estímulos raros, não foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos, Hotteling's Trace = .023,  $F(3,81) = .62$ ,  $p = .61$ .

### 2.2.2. Testes estatísticos de verificação à Hipótese da hereditabilidade

Seguindo o procedimento estatístico realizado nos testes à hipótese anterior, i.e., entrando com *Grupo* (doentes pós primeiro surto, familiares assintomáticos, controlos saudáveis) como variável independente e *amplitude de pico* do P200 em resposta aos estímulos frequentes nos elétrodo de linha média como medida dependente e entrando, ainda, com a *Idade* como covariável, encontrou-se um efeito significativo de grupo para o conjunto dos elétrodo, Pillai's Trace = .135,  $F(6,238) = 2.86$ ,  $p = .010$ ,  $\eta_p^2 = .067$ .

Testes *post hoc* (Fisher LSD) efetuados para verificar a diferença entre doentes pós primeiro surto, familiares e controlos saudáveis (ver Figura 12), condição necessária (embora não suficiente) para se afirmar a hereditabilidade do componente, revelam que o grupo de doentes apresenta uma amplitude inferior ( $M = 2.66$ ,  $DP = 1.81$ ) à dos familiares ( $M = 3.99$ ,  $DP = 2.64$ ,  $p = .036$ ) e à dos controlos ( $M = 4.01$ ,  $DP = 2.82$ ,  $p = .022$ ), sendo que estes dois últimos grupos não se distinguem entre si ( $p = .98$ ).

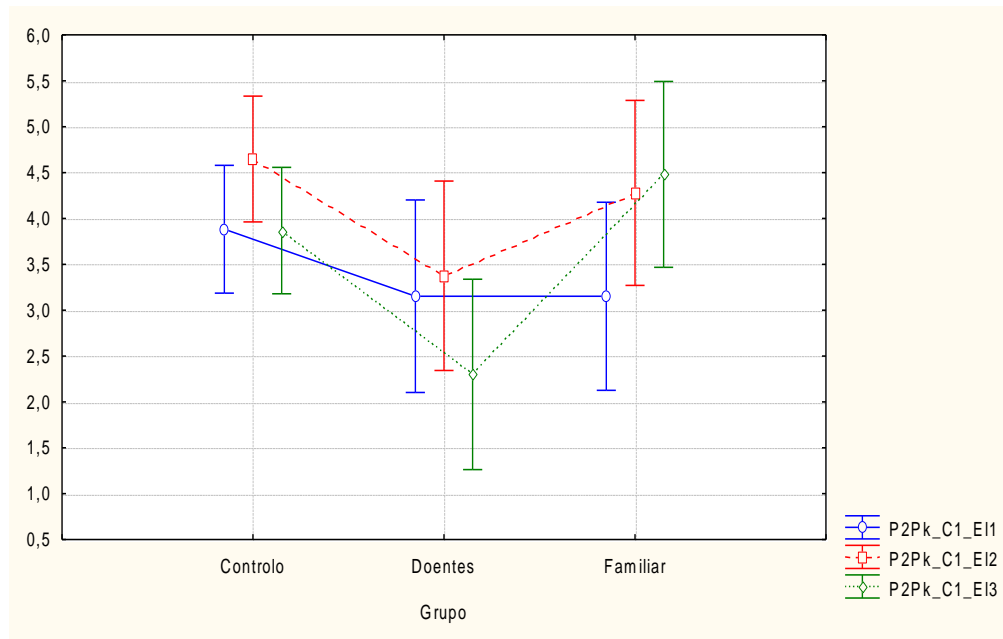


Figura 12. Amplitudes de pico de P200 nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.  
Barras de erro representam erro padrão (\*P2k: amplitude de pico P200; C1: estímulos frequentes; EI1: Fz; EI2: Cz; EI3: Pz.).

Considerando como variável dependente a *amplitude de pico* de P200 para estímulos raros, não foram encontradas diferenças entre os três grupos em estudo, Pillai's Trace = .078,  $F(6,238) = 1.61$ ,  $p = .146$ .

Entrando depois com a *latência de pico* de P200 em resposta a estímulos frequentes, encontrou-se um efeito quase significativo,  $F(6, 236) = 2.01$ , Pillai's Trace = .096;  $p = .065$ ,  $\eta_p^2 = .048$ .

Análises univariadas mostram um efeito de grupo significativo apenas em Fz,  $F = 4.78$ ,  $p = .010$ , com testes *post hoc* (Fisher LSD) a revelar que o grupo de doentes apresenta uma latência inferior (ver resultados no Quadro 9 e a Figura 13) à dos familiares ( $p < .001$ ) e à dos controlos ( $p < .001$ ), não se distinguindo estes grupos entre si ( $p = .78$ ).



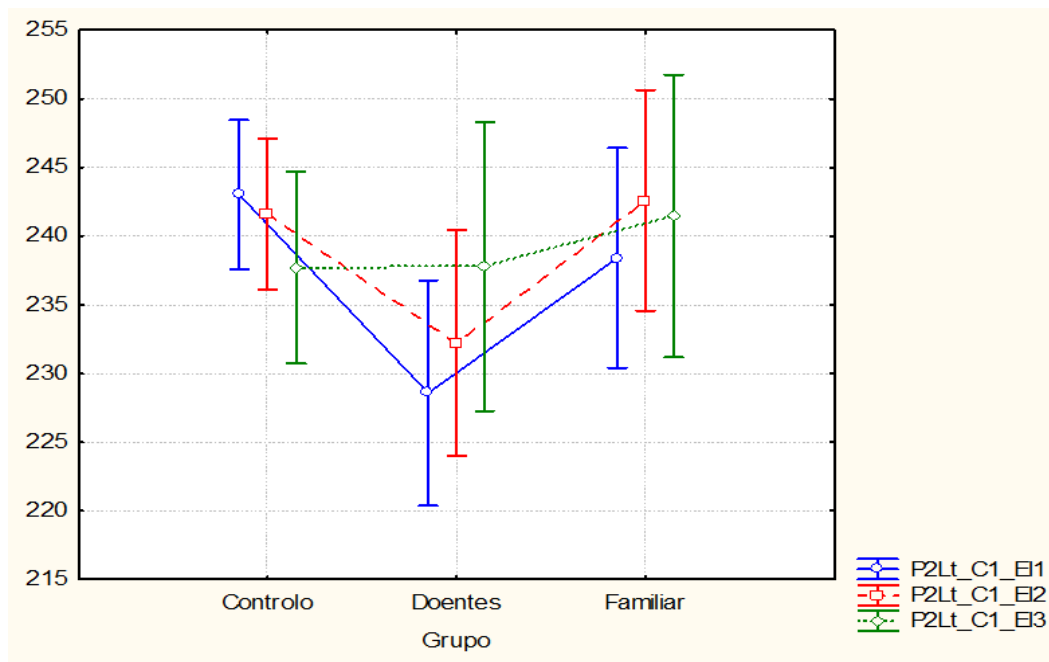


Figura 13. Latências de pico de P200 para estímulos frequentes nos grupos em estudo nos elétrodo da linha média.

Barras de erro representam erro padrão (\*P2Lt: latência de pico P200; C1: estímulos frequentes; E1: Fz; E2: Cz; E3: Pz.).

No que diz respeito às *latências de pico* de P200 em resposta a estímulos raros, não se encontrou efeito significativo, Pillai's Trace = .070,  $F(6, 236) = 1.43$ ,  $p = .202$ .

### 2.2.3. Testes estatísticos de verificação à Hipótese da estabilidade

Com estes testes pretendeu-se compreender o efeito da cronicidade da doença sobre o comportamento do componente em estudo, condição necessária, apesar de não suficiente, para testar a estabilidade de P200.

Neste caso, considerando a variável *Grupo* (doentes pós primeiro surto, doentes crónicos) como variável independente e *amplitude de pico* do P200 em resposta aos estímulos frequentes nos elétrodo de linha média como medida dependente e entrando, ainda, com a *Idade* como covariável, não se encontrou diferença significativa entre os grupos; Hotelling's Trace = .167,  $F(3,37) = 2.06$ ,  $p = .122$ .

Considerando depois como variável independente a *amplitude de pico* de P200 em resposta a estímulos raros, também neste caso não se encontrou diferença significativa entre os grupos; Hotelling's Trace = .098,  $F(3,37) = 1.20$ ,  $p = .320$ .

No que diz respeito às *latências de pico* de P200, não foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos para a condição frequente, Hotelling's Trace = .

061,  $F(3,37) = .761$ ,  $p = .052$ , nem para a condição de estímulos raros, Hotelling's Trace = .084,  $F(3,37) = 1.03$ ,  $p = .387$ .

#### 2.2.4. Testes estatísticos relativos à tipificação neurofisiológica da doença (Hipóteses 1 e 2).

Apresentam-se, de seguida, os resultados relativos às hipóteses que dizem respeito à caracterização neurofisiológica da doença, através do estudo dos componentes N100 e P300 (ver também estatísticas descritivas dos referidos componentes nos anexos 4 e 5).

Numa primeira etapa, considerou-se o *Grupo* (doentes pós primeiro surto, familiares e controlos saudáveis) como variável independente e *amplitudes* e *latências de pico* de N100 e P300 em resposta a estímulos raros como variáveis dependentes.

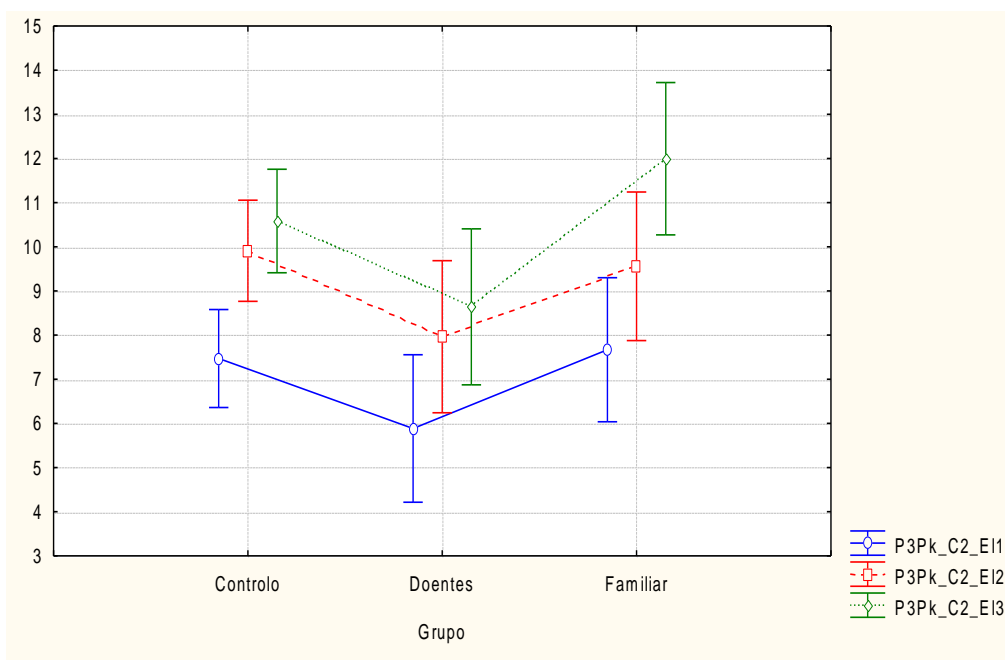


Figura 14. Amplitudes de pico de P300 nos grupos em estudo nos elétrodos da linha média. Barras de erro representam erro padrão (\*P3k: amplitude de pico P300; C1: estímulos frequentes; EI1: Fz; EI2: Cz; EI3: Pz.).

Relativamente ao componente P300, encontrou-se um efeito quase significativo, Pillai's Trace = .091,  $F(6, 236) = 1.88$ ,  $p = .085$ ,  $\eta_p^2 = .045$ . Análises univariadas revelam um efeito de grupo quase significativo apenas em Pz,  $F = 3.05$ ,  $p = .051$ , mas as estatísticas *post hoc* não confirmaram a existência de diferenças entre os grupos (todos  $p > .1$ ).

Relativamente às *amplitudes* de pico de N100 em resposta a estímulos raros, não se encontrou qualquer diferença entre os grupos, Pillai's Trace = .055,  $F(6, 236) = 1.128$ ,  $p = .355$  e em nenhum elétrodo.

Relativamente às *latências* de pico de N100 e de P300, não se encontrou efeito significativo para P300 (todos  $p > .1$ ), enquanto para o componente N100 se verificou um efeito quase significativo; Pillai's Trace = .094,  $F(6, 236) = 1.95$ ;  $p = 0.074$ ,  $\eta_p^2 = .047$ .

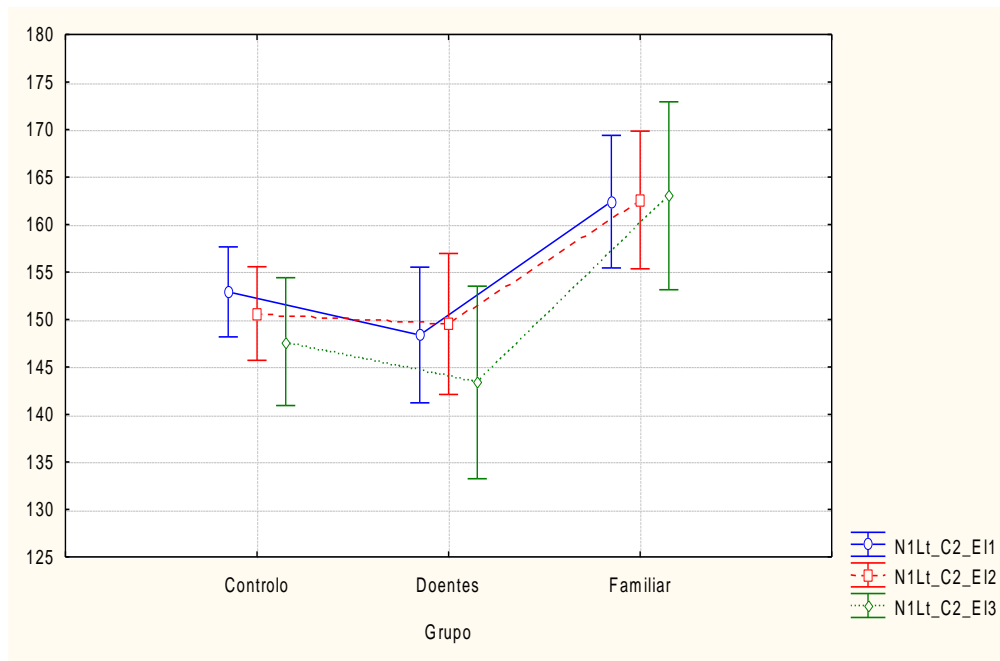


Figura 15. Latências de pico de N100 nos grupos em estudo nos elétrodos da linha média. Barras de erro representam erro padrão (\*Lt: latências; C2: estímulos raros; El1: Fz; El2: Cz; El3: Pz.).

Nas análises univariadas, encontrou-se um efeito significativo para todos os eletrodos; para Fz,  $F(2, 120) = 3.22$ ;  $p = 0.04$ ; para Cz,  $F(2, 120) = 3.42$ ;  $p = 0.04$ ; e para Pz,  $F(2, 120) = 3.45$ ;  $p = 0.03$ . No entanto, os testes *post hoc* (Fisher LSD) não confirmaram a existência de diferenças entre os grupos (todos  $p > .5$ )

Na segunda etapa desta caracterização, entrou-se com a variável *Grupo*, incluindo apenas os doentes pós primeiro surto e os doentes crónicos, como variável independente e *amplitudes e latências* dos componentes em resposta a estímulos raros como variáveis dependentes.

No que diz respeito às *amplitudes de pico* de N100 e de P300 em resposta a estímulos raros, não foi encontrada diferença significativa para o componente P300,

Hotelling's Trace = .034,  $F(3,37) = .423$ ,  $p = .736$ , nem para o componente N100, Hotelling's Trace = .045,  $F(3,37) = .561$ ,  $p = .640$ .

Relativamente às *latências de pico* e entrando com os mesmos grupos, mais uma vez, não se registaram diferenças significativas para o componente P300, Hotelling's Trace = .071,  $F(3,37) = .880$ ,  $p = .459$ ; nem para o componente N100, Hotelling's Trace = .021,  $F(3,37) = .264$ ,  $p = .850$ .

### 2.2.5. Testes estatísticos exploratórios

Como já foi referido anteriormente, efetuaram-se análises estatísticas exploratórias tendo por intento dar resposta a um dos objetivos deste trabalho empírico, que é o de aumentar o conhecimento a respeito do significado funcional do componente P200.

Assim, exploraram-se as correlações entre amplitude/latência do P200 e as seguintes variáveis clínicas: idade de início dos sintomas, duração da doença, dose de antipsicótico utilizado, número de consumos de canábis, gravidade da psicopatologia (reportam-se apenas as correlações com importância clínica e/ou teórica, podendo consultar-se, no Anexo 6, a matriz de correlações completa).

No que toca à variável “idade de início dos sintomas”, foi encontrada uma correlação significativa ( $r = .472$ ,  $p = .002$ ) entre esta variável e o pico da amplitude de P200 na condição estímulos raros no elétrodo Pz, pelo que o coeficiente de determinação ( $R^2 = .223$ ) indica que 22% da variância da amplitude de P200 em resposta a estímulos raros é atribuível à idade de início dos sintomas.

Relativamente à variável “duração da doença”, não foi possível estabelecer qualquer relação significativa com as amplitudes para estímulos frequentes e raros de P200, nem para as latências deste componente para os dois tipos de condições.

Foi encontrada uma correlação negativa significativa ( $r = -.440$ ,  $p = .046$ ) entre a dose de antipsicótico utilizada pelos doentes e o pico de amplitude de P200 na condição estímulos raros no elétrodo Cz, pelo que o coeficiente de determinação ( $R^2 = .193$ ) indica que 19% da variância da amplitude de P200 em resposta a estímulos raros é atribuível à dose de antipsicótico utilizada.

Não foi encontrada qualquer relação entre a dose de antipsicótico e a latência do componente para qualquer condição ou elétrodo.

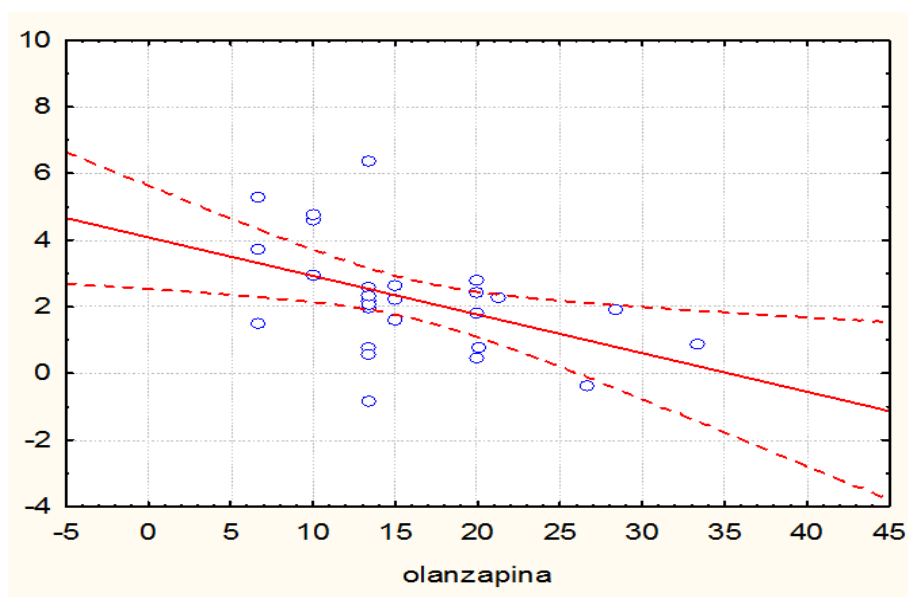


Figura 16. Correlação entre a dose de antipsicótico e a amplitude de P200 para estímulos raros em Cz.

Verificou-se a existência de uma correlação estatisticamente significativa ( $r = -.388$ ,  $p = .041$ ) entre a latência do componente P200 na condição de estímulos frequentes no eletrodo Cz e a pontuação da subescala positiva da PANSS, com o coeficiente de determinação ( $R^2 = .150$ ) a indicar que 15% da variância da latência de P200 em resposta a estímulos frequentes é atribuível à subescala positiva da PANSS. Por outro lado, encontrou-se uma correlação estatisticamente significativa ( $r = .445$ ,  $p = .043$ ) entre a latência do componente P200 na condição de estímulos frequentes em Fz e pontuação da subescala negativa da PANSS, pelo que o coeficiente de determinação ( $R^2 = .207$ ) indica que 21% da variância da latência de P200 em resposta a estímulos frequentes é atribuível à subescala negativa da PANSS.

Relativamente aos consumos de canábis, não foi encontrada qualquer correlação significativa com os valores de amplitude do componente, para estímulos frequentes e estímulos raros, nem com as latências de pico do componente.

### 3. Discussão dos resultados

Nesta secção, irá proceder-se à interpretação dos resultados e à sua comparação com aqueles que têm sido conhecidos através da literatura científica nesta área. Em seguida, serão elaboradas as respostas às principais hipóteses de investigação que foram

colocadas no início da segunda parte deste trabalho, sendo simultaneamente debatidas algumas das limitações do mesmo.

A área da esquizofrenia tem sido de especial controvérsia na história da Psiquiatria, devido, em grande parte, à sua expressão fenotípica variada e etiologia mal compreendida, pelo que tem vindo a assumir cada vez maior protagonismo na investigação neurocientífica. Esta investigação tem abordado a patologia sob diversos prismas, com vista à obtenção de um conhecimento mais completo e unificado sobre a mesma, mas enferma, logo à partida, de um problema nuclear, o problema da heterogeneidade, a todos os níveis, da esquizofrenia.

Neste contexto, o presente trabalho pretende contribuir para a desconstrução fenotípica desta grave psicose, ao tentar determinar se um dos componentes dos PRE poderá constituir-se como endofenótipo putativo da esquizofrenia.

No presente estudo, as amostras são constituídas maioritariamente por indivíduos do sexo masculino, o que está de acordo com os trabalhos epidemiológicos disponíveis na literatura, que apontam para a existência de um maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida neste género (Aleman et al., 2003; MacGrath et., 2004).

A idade de aparecimento desta patologia é caracteristicamente no início da vida adulta, com o género masculino a apresentar uma idade ligeiramente mais precoce de aparecimento, com um pico de incidência entre os 15 e os 24 anos. As amostras que foram estudadas neste trabalho apresentam uma idade de início que também vão ao encontro da literatura científica nesta área.

De notar que uma das grandes dificuldades na elaboração deste estudo foi a capacidade para reunir uma amostra de doentes pós primeiro surto de esquizofrenia. Apesar da sua gravidade devastadora, trata-se de uma patologia com baixa taxa de incidência (ver revisão a este respeito). Por outro lado, para o seu diagnóstico correto foi necessário acompanhar tempo suficiente muitos participantes, para se proceder à exclusão de vários casos de surto psicótico relacionados com o consumo de substâncias ilícitas.

As amostras de doentes neste estudo também apresentavam um excesso de indivíduos solteiros e inativos, particularmente no grupo dos doentes crónicos. Estes dados vêm ao encontro do facto já descrito de a probabilidade de estes indivíduos permanecer solteiro ser muito elevada e atingir o máximo no período da eclosão da patologia. O efeito tem sido descrito com maior amplitude entre o sexo masculino,

talvez porque o início da patologia também costumar ser mais precoce nestes indivíduos, atingindo os anos do enamoramento e do casamento. Do mesmo modo, os indivíduos a quem é diagnosticada esquizofrenia apresentam uma maior probabilidade de se encontrarem desempregados ou, pelo menos, inativos, comparativamente aos indivíduos do mesmo grupo etário sem aquele diagnóstico. Parece haver um efeito insidioso da patologia na evolução do estatuto socioeconómico dos doentes, marcada sobretudo pela incapacidade para arranjar e manter um trabalho remunerado e uma vivência autónoma.

No que diz respeito às variáveis clínicas destas amostras de doentes, importa, antes de mais, referir que a designação de doentes pós primeiro surto foi aplicada a doentes que foram internados, avaliados e tratados após o primeiro surto de esquizofrenia, ou seja, diz respeito a um conceito clínico relativo ao primeiro momento em que os clínicos tiveram conhecimento do quadro clínico dos doentes. Este termo pode, no entanto, ser enganador, na medida em que, apesar do aspeto avassalador dos sintomas psicóticos mais conspícuos que motivam a intervenção médica, os processos neurobiológicos subjacentes já se encontram em ação há mais tempo, mas deram origem a alterações de comportamento que, devido à sua inespecificidade, não recebem atenção suficiente. Assim, os sintomas prodrómicos, tais como o isolamento social, o desenvolvimento de ansiedade social incapacitante, os sintomas depressivos, bem como outros problemas a nível do funcionamento interpessoal, começam bastante mais cedo que os sintomas positivos e agravam-se paulatinamente até ao eclodir da patologia.

Na medição do tempo decorrido da doença até ao diagnóstico, foi considerado o período de início destes sintomas inespecíficos, que não foram devidamente valorizados pelos próprios nem pelos familiares mas que, *a posteriori*, permitem uma datação mais correta daquela variável.

Não foi possível, entretanto, estabelecer estes tempos no caso dos doentes crónicos, pois a consulta dos processos clínicos não contemplava estas questões.

Relativamente aos doentes pós primeiro surto, verificou-se que existia um período de tempo alargado de psicose não tratada, ou seja, entre o aparecimento dos primeiros sintomas clínicos e a realização do diagnóstico (em média, 2.3 anos). A literatura neste assunto aponta para valores médios que oscilam entre os nove meses e os dois anos, sendo estas variações dependentes de inúmeros fatores, tais como a organização dos serviços de saúde ou a resistência ao tratamento de pessoas com sintomas psicóticos (Weiden, Buckley & Grody, 2007). Esta questão reveste-se de

interesse prognóstico, pois, de acordo com Perkins (2006) e Perkins e colaboradores (Perkins, Gu, Boteva & Lieberman, 2005), uma menor duração da DUP associa-se a uma melhor resposta aos fármacos antipsicóticos, enquanto a sua maior duração está relacionada com maior número de sintomas negativos. Outra vantagem na detecção precoce destes casos poderá advir da instituição mais precoce de estratégias de intervenção que possam condicionar favoravelmente o prognóstico da patologia (Bottlender et al., 2003; Bottlender, Strauss & Möller, 2000).

No caso do presente trabalho, fica registada a necessidade de intervir mais cedo na comunidade, no sentido de identificar jovens em risco psicótico, seja pela sua história familiar, seja pelo conjunto de fatores ambientais a que se encontrem sujeitos, procurando reduzir o tempo médio que se apurou nesta amostra (cerca de dois anos).

De notar que os doentes pós primeiro surto e os doentes crónicos não evidenciaram diferenças no que dizia respeito à avaliação da gravidade da psicopatologia nem quanto ao subtipo de esquizofrenia, o que permite dar maior ênfase aos resultados obtidos neste conjunto de dados. No entanto, dado o número restrito de doentes que integram esta amostra de doentes crónicos, não será possível extrair conclusões generalizáveis, o que constitui também uma limitação neste estudo.

Os potenciais evocados constituem uma poderosa técnica funcional não invasiva na investigação do processamento cognitivo, pois permitem o estabelecimento de relações e a criação de teorias a respeito da interligação entre o processamento básico sensorial e os processos cognitivos de ordem mais elevada, tais como a atenção, a aprendizagem e a memória.

Existe uma literatura considerável a respeito das diferenças nos PRE entre doentes com esquizofrenia e indivíduos sãos com a tarefa de bola-rara, mas a maior parte destes estudos tem vindo a focalizar-se nas respostas aos estímulos alvo, sendo a amplitude diminuída do P300 o resultado mais replicado.

Por outro lado, a maioria dos estudos de PRE levados a cabo em indivíduos com esquizofrenia contemplam doentes já cronificados, não permitindo estabelecer se os défices que são frequentemente reportados estão associados à patologia *per si* ou se serão secundários às medicações instituídas, às condições de institucionalização e falta de estimulação cognitiva ou à progressão da patologia.

Contrariamente aos componentes P50, N100 e P300, ainda pouco se conhece a respeito do P200, em especial nos doentes com esquizofrenia, componente este que surge após elicitação por estímulos frequentes.



Esta escassez evidente em estudos no componente P200 tem sido agravada pelo facto de muitos destes nem sempre procurarem definir as características dos estímulos em estudo (alvo *vs* não alvo, nomeadamente) gerando resultados contraditórios.

A maior parte dos estudos nesta área reporta que a amplitude do componente P200 na variante auditiva é significativamente inferior nos doentes com esquizofrenia quando comparados com indivíduos sãos. No entanto, estes dados não são consensuais. Efetivamente, outros autores reportaram o aparecimento de uma onda P200 maior nos indivíduos com esquizofrenia e ainda outros não encontram alterações (ver revisão a respeito do componente, capítulo IV).

Um dos motivos para a discrepância de resultados prende-se com a falta de informação nestes estudos relativamente à natureza do estímulo em análise e à heterogeneidade das amostras em estudo.

Os estudos a respeito deste componente que verificam as respostas PRE em resposta a estímulos frequentes e não frequentes são ainda mais raros, sobretudo se for considerada a especificidade dos doentes pós primeiro surto da patologia citada.

No presente trabalho pretendeu-se contribuir para a obtenção de informação útil a respeito do componente P200 na esquizofrenia, nas suas características de amplitude, latência e topografia.

Trata-se de um dos raros estudos que utiliza um grupo de doentes pós primeiro surto e respetivos familiares assintomáticos em primeiro grau. Este grupo de doentes permite obter informação com menor grau de enviesamento decorrente da cronicidade da patologia, dos efeitos dos fármacos ou de condições adversas de estimulação cognitiva. O estudo do grupo de familiares assintomáticos permitiu a verificação da existência de alterações do componente em apreço nestes indivíduos, condição necessária, mas não suficiente, como acima foi referido, para testar a eventual hereditabilidade do componente. A utilização de um grupo de doentes crónicos permitiu confirmar o efeito diferencial da idade no comportamento do componente.

A necessidade de maior conhecimento a respeito deste componente já havia sido o fator motivador para a realização da revisão meta-analítica do P200 (Ferreira-Santos et al., 2012), onde se concluiu que, apesar do pequeno número de estudos disponíveis, os tamanhos dos efeitos combinados obtidos para a amplitude do componente em Cz em resposta a estímulos frequentes e a estímulos alvo apresentavam comportamentos significativos mas em direções opostas. Assim, os estímulos frequentes tendiam a

induzir componentes de menores amplitudes nos doentes, enquanto os estímulos alvo tendiam a elicitar P200 de maiores amplitudes no grupo dos doentes.

Os resultados do estudo aqui apresentado corroboram parcialmente aqueles que foram evidenciados na meta-análise do P200 (Ferreira-Santos et al., 2012). Assim, verificou-se que o grupo dos doentes pós primeiro surto evidenciava amplitudes significativamente menores do componente, comparativamente ao grupo dos familiares e dos indivíduos controlo, no caso dos estímulos frequentes. O grupo dos familiares evidenciou amplitudes intermédias em relação aos outros dois grupos.

Já no que diz respeito aos estímulos raros, não foram encontradas diferenças para as amplitudes do componente entre os grupos. Portanto, os doentes diferenciam-se dos controlos no processamento dos estímulos frequentes, mas não dos estímulos raros.

A conjugação destes resultados permite retirar algumas inferências a respeito do potencial endofenotípico do P200, assim como a respeito do significado funcional no contexto do processamento de estímulos pelos indivíduos com esquizofrenia. Deste modo, o trabalho realizado apresenta alguns dados que são favoráveis à aceitação deste componente como forte candidato a endofenótipo, pois evidencia uma perturbação significativa a nível da amplitude em resposta a estímulos frequentes nos doentes com esquizofrenia, que permite diferenciá-los dos indivíduos controlos, ou seja, trata-se de uma alteração de natureza neurofisiológica que segrega com a patologia.

Teria sido interessante avaliar o comportamento deste componente em outros grupos patológicos, tais como de doentes bipolares ou de psicoses tóxicas, para melhor fundamentar a especificidade deste componente. No entanto, a evolução do conceito de endofenótipo tem vindo a abandonar limites muito restritivos, dado ter-se verificado que algumas perturbações de natureza neurofisiológica, cognitiva ou outra, podem ser partilhadas por diferentes patologias. Os endofenótipos corresponderão, então, a marcadores de processos fisiopatológicos que podem ser partilhados por diferentes patologias, podendo diferir antes na quantidade e na qualidade da alteração observada.

Aliás, uma crítica que geralmente é realizada aos endofenótipos neurofisiológicos é a da sua falta de especificidade. O componente P300, o MMN, a supressão do P50 e as alterações do N100 têm sido descritos em várias patologias neuropsiquiátricas (ver revisão) para além da esquizofrenia. Entretanto, também têm vindo a ser estudados genes associados ao desenvolvimento da esquizofrenia e da doença bipolar, entre outras, tais como o DISC-1, a NRG1, ou o G72. Estes genes estão associados a alterações dos PRE, pelo que também será de admitir a sobreposição de

endofenótipos em várias patologias. Por outro lado, a conjugação de endofenótipos variados poderá permitir a especificidade necessária à definição de grupos patológicos homogéneos, até porque os vários endofenótipos já referidos parecem corresponder a mecanismos neurofisiológicos distintos.

A favor da aceitação do componente P200 como potencial endofenótipo da esquizofrenia está a demonstração da presença da referida alteração, apesar de forma atenuada, nos familiares assintomáticos dos doentes estudados. Este achado permite duas reflexões: por um lado, que estas alterações surgem efetivamente nos familiares assintomáticos e, por outro, que são mais prevalentes nos familiares assintomáticos do que na população em geral, o que explicaria a situação intermédia das referidas alterações entre os grupos dos doentes e dos controlos sãos. Da conjugação destes dados conclui-se que a alteração da amplitude de P200 em resposta a estímulos frequentes pode tratar-se de uma anomalia com transmissão genética subjacente. Obviamente, a definição do critério hereditabilidade do componente necessitará de estudos genéticos aprofundados e em amostras extensas.

De uma forma geral, o grupo dos doentes crónicos não se diferenciou dos doentes pós primeiro surto, em qualquer dos parâmetros estudados. As amplitudes dos vários componentes estudados para estímulos raros, e em particular a amplitude de P200 para estímulos frequentes, as latências de todos os componentes para os estímulos raros e de P200 para estímulos frequentes não foram diferentes nos dois grupos em comparação. Por outro lado, a duração da doença não evidenciou uma relação estatística com as amplitudes para estímulos frequentes e raros de P200, nem para as latências deste componente para os dois tipos de condições.

Todavia, verificou-se que a idade de início dos sintomas era um preditor significativo da amplitude do componente P200, explicando 22% da variância da sua amplitude.

No que toca ao P200, estes factos sugerem que a alteração da amplitude do componente em resposta a estímulos frequentes poderá tratar-se de um traço da patologia, mais do que um marcador transitório de estado da mesma ou resultante de efeitos eventuais do tratamento. Assim, a constatação de que os indivíduos pós primeiro surto evidenciam alterações psicofisiológicas de gravidade similar àqueles que sofrem da patologia há vários anos apresenta implicações significativas a nível de tratamento e de enquadramento teórico. No que diz respeito às implicações teóricas, sugere que a cronicidade da patologia não terá um efeito substantivo no comportamento do

componente, ou de modo ainda mais indireto, e que os mecanismos patofisiológicos subjacentes à perturbação do P200 serão independentes da evolução temporal da patologia. Quanto ao tratamento, chama desde logo a atenção para a necessidade de iniciar o mais precocemente os tratamentos mais adequados a cada situação.

A verificação do critério da estabilidade do componente teria implicado, para melhor fundamentação, a verificação da eventual alteração do componente nos indivíduos com esquizofrenia em fases diferentes da sua patologia. Desta forma, o estudo deste grupo de doentes passados alguns anos, de indivíduos em alto risco de desenvolvimento de psicose esquizofrénica ou ainda em doentes em surto psicótico agudo seria fundamental com vista à consolidação deste critério. A colaboração deste último tipo de doentes em estudos neuropsicológicos e neurofisiológicos, no entanto, é difícil e os critérios temporais para a realização deste trabalho tornaram esta missão impossível.

Da conjugação destes tipos de resultados pode manter-se a sugestão de que efetivamente este componente poderá constituir-se como um candidato a endofenótipo da esquizofrenia.

No que se refere ao significado funcional deste componente no processamento de informação, também foram obtidos dados relevantes.

Como já havia sido avançado no estudo de meta-análise de Ferreira-Santos e colegas (2012), este padrão de resultados aponta para a incapacidade destes doentes diferenciarem entre estímulos relevantes do meio e estímulos redundantes do mesmo.

Na verdade, um dos motivos para a discrepância de resultados nos estudos prende-se com a falta de informação relativamente à natureza do estímulo em análise e à heterogeneidade das amostras em estudo. A análise dos estímulos frequentes em contraponto à dos estímulos alvo permite retirar inferências importantes a nível do componente, visto que fornece elementos a respeito do processamento cognitivo de dados significativos e de dados irrelevantes pelo cérebro dos doentes e, indiretamente, fornece pistas para uma melhor caracterização das funções atencionais nesta patologia. Acresce ainda que este componente, apesar de se produzir automaticamente, estando relacionado com o processamento de estímulos a nível do córtice auditivo (Picton & Hillyard, 1974) também se encontra sujeito a modificações cognitivas, podendo refletir, assim, processos atencionais automáticos (Garcia-Larrea et al., 1992).

Esta consideração vai ao encontro das reflexões de Brown e colaboradores (2000) que consideram que os doentes com esquizofrenia respondem de modo análogo

aos estímulos frequentes e aos estímulos alvo, o que leva a sugerir que uma capacidade fundamental ao funcionamento do cérebro são, que é a capacidade de ignorar estímulos redundantes ou irrelevantes, se encontra afetada particularmente na esquizofrenia.

Justifica-se, desta forma, a existência de motivos teóricos e empíricos para investigar os PRE em resposta a estímulos frequentes e não alvo. Efetivamente, a patologia tem estado associada a uma falência do processamento de estímulos irrelevantes (Broadbent, 1958).

É aceitável considerar que os mecanismos neuronais que sustentam e regulam a detecção de mudanças a nível ambiental e contextual, também desencadeiem um conjunto complexo de processos cognitivos que irão determinar se os eventos ambientais serão salientes, com necessidade de maior processamento ou triviais. Neste último caso, a supressão dos processos de maior complexidade cognitiva permitirá a maior eficiência do processamento cognitivo global.

De acordo com Näätänen e colaboradores (2001), o funcionamento eficiente destes sistemas neurofisiológicos liberta outros recursos que poderão, assim, proceder à codificação, recuperação e discriminação de informação revelante, o que, por seu turno, facilitará o processamento cognitivo adequado ao melhor funcionamento social dos indivíduos. A análise dos PRE permite compreender desde os processos automáticos sensoriais até àqueles dependentes da atenção. A sua melhor compreensão poderá torná-los alvos interessantes para a criação de tratamentos inovadores na área da esquizofrenia.

Com a utilização dos paradigmas de bola-rara, podem ser avaliados aspetos perceptuais precoces, processos de discriminação e de detecção dos estímulos relevantes.

Este paradigma revelou-se eficaz no estudo do P200, ao possibilitar a distinção clara entre a resposta a estímulos frequentes e a estímulos alvo nos doentes e restantes participantes.

Este modelo é consistente com o modelo neuronal de Sokolov (1963) e com alguns conceitos propostos por Andreasen e colaboradores (Andreasen, Paradiso, O’Leary, 1998; Andreasen, Nopoulos, O’Leary, Miller, Wassink, Flaum, 1999), Frith (1992) e ainda Servan-Schreiber e colaboradores (Servan-Schreiber, Cohen & Steingard 1996), os quais sugerem a existência de uma alteração no processo de monitorização da intenção, da falência do efeito inibitório do contexto e um défice na coordenação e na expressão da informação

Outros autores propõem como mecanismo explanatório, uma perturbação no processo de comparação a nível hipocampal que teria por função geral predizer, momento a momento, o estado percebido do mundo por contraponto ao estado passado, determinado, assim, o grau de sobreposição entres ambos.

Segundo Brown e colegas (2000), o P200 poderá refletir aspetos do processamento no estadio do comparador, que ocorreria exatamente na janela temporal dos 100 a 200 ms. Mais uma vez, estes modelos evidenciam a necessidade de examinar o processamento de informação irrelevante ou contextual, para além da informação relevante, nos indivíduos com esquizofrenia. De acordo com Garcia-Larrea e colaboradores (1992), o aumento da amplitude de P200 nos doentes também poderia refletir um défice na capacidade para desviar recursos atencionais dos estímulos sendo, por vezes, acompanhada de aumentos das latências em todos os elétrodos da linha média (Bahramali et al., 2001).

Uma outra hipótese complementar, também abordada no estudo de revisão e de meta-análise (Ferreira-Santos et al., 2012), no que toca à diminuição de P200 em resposta a estímulos alvo, diz respeito à atenuação de N200 em resposta a este mesmo tipo de estímulos. Da somação de P200 com N200 poderia resultar uma menor amplitude do componente em estudo, dado que ambos os potenciais ocorrem na mesma janela temporal e apresentam polaridades opostas. Se o N200 se encontrar diminuído nos doentes, como tem sido sugerido em alguns estudos (Brown et al., 2002), resultará um componente P200 normal ou aumentado. Esta hipótese também vai ao encontro do achado de que existe uma associação entre a percentagem de indivíduos do sexo masculino na amostra e a amplitude de P200 em resposta a estímulos alvo, uma vez que nestas amostras o componente N200 pode ser mais precoce, a sobreposição com P200 será maior e assim aparecerá com menores amplitudes no grupo controlo.

Relativamente à latência do componente, para estímulos frequentes verificou-se um efeito quase significativo com os doentes pós primeiro surto a apresentarem latências menores comparativamente aos indivíduos controlo e aos seus familiares saudáveis. No estudo de meta-análise, os autores justificam parcialmente estas diferenças sugerindo que o incremento de dose de medicação antipsicótica estará relacionado com uma latência de pico mais curta nos doentes comparativamente aos controlos. No entanto, no presente trabalho, a correlação que foi encontrada dizia respeito à amplitude de P200 na condição estímulos raros, não tendo sido encontrada

qualquer relação entre a dose de olanzapina e a latência do componente para qualquer condição ou eletrodo.

Os resultados deste trabalho também sugerem que existe uma influência das medicações antipsicóticas no comportamento do P200. Este dado é consonante com outros estudos atestam igualmente este tipo de resultados. Assim, e apesar da escassez de estudos na generalidade, existem alguns trabalhos que reportam a sensibilidade deste componente à medicação antipsicótica (Adler & Gattaz, 1993; Boutros et al., 1997; O'Donnell et al., 1993; Roth & Cannon, 1972; Winterer et al., 2001), registando-se apenas um estudo (Karoumi et al., 2000), com resultados contrários.

Quando considerado o componente em resposta a estímulos raros, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos; quando comparados os doentes jovens com os doentes crónicos, também não foram encontradas diferenças expressivas.

Estes resultados também estão de acordo com aqueles encontrados no estudo de revisão e meta-análise do componente, o que torna ainda mais robustos os resultados.

Relativamente à correlação entre medidas do P200 e medidas da avaliação psicopatológica, neste trabalho verificou-se que as medidas de amplitude e de latência de pico de P200 não apresentavam qualquer correlação significativa com a pontuação total da PANSS, o que pode sugerir que existe algum grau de independência entre a fisiopatologia subjacente ao componente e a psicopatologia evidenciada.

No entanto, encontraram-se relações positivas entre as pontuações das subescalas positiva e negativa da PANSS e a latência de P200 em resposta a estímulos frequentes, ou seja, quanto maior a gravidade da psicopatologia maior o tempo utilizado pelos doentes na alocação de recursos atencionais aos estímulos habituais do meio circundante.

Como foi referido nos objetivos do trabalho, o estudo de um componente dos PRE envolvido em processos cognitivos básicos e precoces torna indispensável a procura de correlatos neurocognitivos para o mesmo.

Existem trabalhos que reportam a existência de correlações negativas entre a latência para estímulos frequentes e a subescala positiva da PANSS (Laurent et al., 1999), com as pontuações delírios/alucinações (Roth et al., 1981) e com o sintoma anergia e de correlações positivas com as pontuações da escala agitação da BPRS (Adler & Gattaz, 1993). Nagasawa e colaboradores referiram que o aumento da amplitude do componente P200 estaria associado a um pior desempenho no TMT B, enquanto Hegerl e colegas (Hegerl, Gaebel, Gritzman & Ulrich, 1988) reportaram que a

latência entre picos de N100 e P200 era mais pequena em doentes com piores pontuações da *Global Assessment Scale*, o que poderia ser considerado um preditor de mau prognóstico.

A interpretação do componente P200 não anda indissociada da dos componentes mediatos, tais como o N100 e o P300.

Neste trabalho, os resultados da análise do N100 não permitiram estabelecer diferenças entre os grupos em estudo no que toca às amplitudes e às latências deste componente.

Estes achados não encontram eco na maioria dos estudos realizados. Na realidade, existe uma variedade de trabalhos que apontam para uma diminuição da amplitude do N100 para estímulos frequentes nos doentes com esquizofrenia em comparação a indivíduos controlo em paradigmas de bola-rara (Laurent et al., 1999; Strik et al., 1992; Roth et al., 1991; Turetsky et al., 2008a,b) e em paradigmas de duplo clique (Boutros et al., 2004; Clementz & Blumenfeld, 2001; Nagamoto et al., 1989).

Segundo a generalidade dos autores, esta amplitude reduzida deverá refletir a existência de um défice a nível do processamento precoce dos estímulos auditivos ou, então, a menor alocação de recursos neuronais para o processamento das alterações básicas dos estímulos auditivos.

Apesar da literatura relativa à resposta N100 a estímulos não frequentes ser escassa, existem também estudos que reportam um aumento da amplitude deste componente. De acordo com Näätänen (1990), nesta situação, o N100 poderá refletir um processo de redirecionamento da atenção para o estímulo saliente. Os estudos de Brown e colaboradores (2000; 2002) apontam para uma diminuição da amplitude deste componente para ambos os tipos de estímulos, quer para doentes crónicos, quer para doentes pós primeiro surto, achado que não se confirma neste trabalho.

Existem ainda muitas dúvidas quanto ao potencial do componente N100 enquanto endofenótipo da esquizofrenia, sobretudo devido à discrepância encontrada entre os diversos estudos. Os resultados do presente trabalho empírico não permitem colocar esta hipótese, pelo que serão necessários mais estudos para retirar conclusões mais definitivas.

De modo semelhante, o componente P300 tradicionalmente descrito como de amplitude reduzida nos doentes com esquizofrenia (ver revisão do componente) não apresenta neste trabalho um resultado tão evidente. De notar que foi encontrado um



efeito quase significativo em Pz, o que leva a refletir se teria sido possível aumentar esta diferença com o aumento das amostras.

O aumento da latência do P300 também tem sido reportado, mas parece tratar-se de um dado menos consensual e fiável. Neste trabalho, a amplitude do componente para estímulos raros revelou-se bastante inferior nos doentes pós primeiro surto de esquizofrenia comparativamente aos restantes grupos (efeito quase significativo entre os grupos no eléctrodo Pz), não se diferenciando, entretanto, do grupo dos doentes crónicos o que vai ao encontro dos dados encontrados na literatura científica de que este componente se pode perfilar como um marcador de traço da patologia.

Em conclusão, esta caracterização do componente P200 pretende verificar se este componente reúne os critérios necessários à sua inclusão no grupo de endofenótipos psicofisiológicos putativos de esquizofrenia.

A investigação na esquizofrenia tem vindo a fixar-se mais nesta estratégia endofenotípica, no sentido clarificar a contribuição da genética para o desenvolvimento da esquizofrenia e de encontrar fenótipos mais homogéneos, geneticamente informados, que correspondam a uma entidade distinta. Enquanto característica biocomportamental quantificável, os endofenótipos serão presumivelmente determinados por um menor número de genes, comparativamente ao fenótipo global da patologia.

Um endofenótipo neurofisiológico deverá consubstanciar um défice estável e fiável, tanto em doentes como em familiares assintomáticos, e evidenciar forte tendência à hereditabilidade, com a cosegregação da doença nas famílias. Deverá também ser fácil e rapidamente medido, com mínimas limitações no que diz respeito aos sujeitos, evidenciando boas características de fiabilidade e, idealmente, refletir um mecanismo neurobiológico informativo a respeito da patologia.

Este trabalho apresenta alguns dados que são favoráveis à aceitação deste componente. Concretizando, evidencia uma alteração nos doentes com esquizofrenia no tratamento dos estímulos frequentes, estando presente, apesar de de forma atenuada nos familiares assintomáticos dos doentes estudados, o que sugere tratar-se de uma anomalia com transmissão genética subjacente. O facto de não se registarem diferenças nas características do componente entre o grupo dos doentes pós primeiro surto e o grupo dos doentes crónicos é um dado parcial a favor da estabilidade do mesmo.

Reunidos os dados deste trabalho, todos estes critérios, mesmo que parcialmente, podem ser atribuídos ao P200, o que o torna um bom candidato a endofenótipo da esquizofrenia.

A continuação do estudo aprofundado deste componente P200 poderá futuramente fundamentar a verificação de que se tratará de um fator de risco de esquizofrenia e, com base nas suas características, levar a cabo estratégias preventivas, instituir tratamento mais precoce e eficaz e melhorar o prognóstico global da patologia.

## **Capítulo VII.**

### **Estudo II: Caracterização neuropsicológica dos grupos em estudo**

#### **1. Métodos**

##### **1.1. Participantes**

Os participantes neste estudo estão organizados em quatro grupos, à semelhança do que foi realizado no estudo I: o grupo dos doentes pós primeiro surto, o grupo dos seus familiares em primeiro grau, os doentes crónicos e o grupo controlo. Os critérios de inclusão e exclusão são aqueles já referidos para o estudo I.

A amostra final deste estudo ficou constituída por 33 doentes que apresentaram o diagnóstico de Psicose Esquizofrénica segundo os critérios da DSM – IV- TR (APA, 2002), 31 familiares em primeiro grau destes doentes (pais e irmãos) assintomáticos do ponto de vista psiquiátrico, por 17 indivíduos com o diagnóstico de esquizofrenia estabelecido há 5 ou mais anos e confirmado segundo os critérios da DSM – IV por dois psiquiatras e ainda 37 indivíduos sãos que funcionaram como controlos.

##### **1.2. Instrumentos**

**1.2.1. Entrevista Semi-Estruturada:** foi elaborada uma entrevista para a obtenção de dados sócio-demográficos (idade, sexo, estado civil, profissão, escolaridade) e dados clínicos gerais (Anexo 2), pouco exaustiva, uma vez que se pretendia complementar este instrumento com aquele que se segue (SCID-I). Este questionário continha um primeiro grupo de perguntas relativas aos dados sociodemográficos para descrição da amostra e posterior comparação com outras variáveis (idade, género, estado civil, escolaridade, situação profissional). A escolaridade foi questionada em número de anos completos. Relativamente à situação profissional, foram criadas duas categorias, uma das quais agregava indivíduos que se mantinham ativos na atividade laboral ou nos estudos e um grupo de indivíduos inativos, por situação de desemprego, desistência escolar ou outra.

Uma outra secção da entrevista deteve-se sobre a caracterização clínica dos participantes. Foram obtidos dados relativos ao início dos sintomas, informação complementada pela consulta dos processos clínicos dos doentes, à duração da doença,

relativamente ao número de internamentos psiquiátricos realizados, dos tratamentos realizados e em curso, e à classificação do subtipo da doença.

Para medir a duração da doença, foi utilizado como critério o aparecimento de alterações de comportamento conspícuas que conduziram ao primeiro pedido de ajuda ou que foram notadas de forma objetiva pelos familiares, apesar de se saber que estas raramente coincidem com o aparecimento dos primeiros sintomas. Segundo Häfner e colegas (Häfner, Riecher-Rossler, Maurer, Fatkenheuer & Löffler, 1993), o aparecimento de sintomas que possibilitam o diagnóstico da perturbação é precedido, na maior parte dos casos, por sintomas pré-clínicos durante dois a seis anos.

Para estabelecer a duração da doença em meses, considerou-se o tempo mediado entre o dado atrás referido e a data em que o jovem teve alta do internamento. Sempre que necessário, foram consultados os processos clínicos com vista à obtenção e confirmação dos mesmos.

Foram colocadas questões relativas à existência de traumatismo craneo-encefálico prévio e ainda de atividade epilética prévia.

Por último, foram obtidos dados relativos ao consumo de canábis. Houve a preocupação de determinar a possível influência destes consumos na avaliação neuropsicológica, para que esta nunca fosse realizada sob a sua influência nem sob efeitos de abstinência das mesmas. Adaptou-se o critério utilizado no estudo de Andreasson e colaboradores (Andreasson, Allebeck, Engstrom & Rydberg, 1987) relativamente ao número de episódios de consumo. Estes autores entrevistaram recrutas militares aos 18 anos relativamente ao consumo de canábis, tendo seguido a amostra durante uma década e meia. Os indivíduos que admitiram utilizar canábis em mais do que 50 ocasiões apresentaram um risco seis vezes maior de desenvolverem esquizofrenia, comparativamente aos restantes indivíduos. Foi utilizado este valor como critério de risco para avaliar o perigo de desenvolvimento da esquizofrenia.

Procedeu-se ainda à obtenção de dados relativos à história familiar de esquizofrenia e/ ou à história familiar de outras patologias psiquiátricas, nomeadamente psicose afetiva bipolar, tendo esta informação sido complementada posteriormente com a entrevista realizada aos familiares diretos destes doentes. Nenhum dos familiares se encontrava medicado com estabilizadores de humor ou anti-psicóticos.

Por último, foram colocadas questões relativas à história neurológica dos entrevistados, acerca da existência de epilepsia e de traumatismo craneoencefálico prévio.

**1.2.2. SCID-I -*Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*** (First, Gibbon, Spitzer & Williams, 2002) - esta entrevista semi-estruturada foi desenvolvida para aumentar a fiabilidade diagnóstica através da standardização do processo de avaliação, utilizando critérios diagnósticos do DSM-IV e foi elaborada para as Perturbações do Eixo I. Deve ser administrada por um clínico familiarizado com os critérios de diagnósticos da DSM-IV.

Esta entrevista começa com uma verificação geral a respeito da doença atual e da psicopatologia passada, bem como de tratamentos prévios, funcionamento social e profissional, entre outros.

A sequência de questões da SCID foi concebida de forma a assemelhar-se ao processo de diagnóstico diferencial realizado por um clínico treinado na área da Psiquiatria. Na realidade, o entrevistador, enquanto realiza a SCID, vai continuamente testando hipóteses, utilizando os critérios da DSM, que se encontram incluídos na entrevista.

Foi utilizada a versão SCID-P (edição do doente) para a confirmação do diagnóstico e os seguintes módulos: a folha de pontuação sumária e a folha de verificação geral, B. Sintomas Psicóticos e Associados e C. Perturbações Psicóticas.

Esta entrevista começa com uma verificação geral a respeito da doença atual e da psicopatologia passada, bem como de tratamentos prévios, funcionamento social e profissional, entre outros.

Esta entrevista foi administrada a todos os doentes, com uma duração a oscilar entre os 60 e os 90 minutos cada.

**1.2.3. PANSS -*Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia*** (Kay, Oppler & Fiszberg, 1987) utilizada para avaliar a gravidade da psicopatologia dos doentes (Anexo 4).

Esta escala é constituída por três subescalas que englobam 30 itens, dos quais sete medem sintomas positivos, sete medem sintomas negativos e 16 medem sintomas de psicopatologia geral. Os itens são pontuados entre um (ausente) e sete (extremo).

Foi concebida e desenvolvida por Kay e colaboradores (1987) como um instrumento sensível na avaliação da psicopatologia deste tipo de doentes e com uma representação balanceada dos sintomas característicos da patologia. Trata-se de um instrumento objetivo e fiável na avaliação deste tipo de doentes que permite descrever e

quantificar a gravidade dos sintomas, sendo por isso utilizado com frequência nos estudos que envolvem doentes com esquizofrenia.

**1.2.4. BADS - *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*** (Wilson et al., 1996; versão portuguesa de Barbosa et al., 2011) é uma bateria neuropsicológica concebida para avaliar os efeitos da disfunção executiva, geralmente associada a lesões cerebrais, nomeadamente ao nível do lobo frontal.

Vários estudos demonstram que a BADS é sensível a um conjunto de défices geralmente aceites como estando associados a disfunções dos lobos pré-frontais, pelo que se configura como um instrumento adequado à avaliação dos efeitos da síndrome disexecutiva. A BADS encontra-se estruturada em seis subtestes, com tarefas que simulam atividades da vida real, concebidas para diagnosticar a existência de défices no funcionamento executivo em geral, ou em componentes específicas das funções executivas. É especialmente sensível às competências envolvidas na resolução de problemas, planeamento e organização intencional do comportamento em períodos de tempo prolongados. As seis subescalas são administradas na seguinte ordem:

- (1) **Alteração de Regras (*Rule Shift Cards*)** - avalia a habilidade para mudar um padrão de resposta estabelecido, utilizando materiais familiares; na primeira parte é estabelecido um padrão de resposta de acordo com uma regra simples, regra essa que é alterada numa segunda parte, de modo que os examinados têm de adaptar as suas respostas comportamentais, inibindo o padrão de resposta original;
- (2) **Programa de Ação (*Action Program*)** - este é um teste de resolução de problemas práticos, apresentando-se ao indivíduo um objeto que tem de ser removido de um determinado local, mas a resolução desse problema só pode ser bem-sucedida pela utilização convenientemente planeada de vários outros materiais, igualmente fornecidos;
- (3) **Busca da Chave (*Key Search*)** - trata-se de um teste de concepção de estratégias de ação em que, de forma análoga a um qualquer problema comum, os examinados são convidados a demonstrar como procurariam um objeto perdido num campo (terreno), avaliando-se a sua estratégia de ação de acordo com a funcionalidade e probabilidade de sucesso;
- (4) **Julgamento Temporal (*Temporal Judgement*)** - esta prova comporta quatro questões para avaliar a capacidade de prever ou estimar quanto tempo demora, em média, a realização de várias tarefas, acontecimentos ou atividades do dia-a-dia;

(5) **Mapa do Zoológico (Zoo Map)** - consiste numa tarefa de planeamento da ação que providencia dados sobre a capacidade de planear um percurso para visitar determinados locais num jardim zoológico, primeiro numa situação aberta e de fim indeterminado, fornecendo-se pouca estruturação externa ao comportamento; depois, numa situação que envolve seguir uma estratégia comportamental precisa e externamente determinada;

(6) **Teste Simplificado dos Seis Elementos (Modified Six Elements)** - trata-se de mais uma prova de planeamento, organização temporal de tarefas e auto-monitorização do desempenho, em que os examinados têm de organizar seis tarefas e programar o tempo da respetiva realização durante um período de dez minutos.

Conforme determina o manual da BADS, cada subescala ou tarefa foi cotada com uma pontuação variável entre os zero (pior desempenho) e os quatro pontos (melhor desempenho), sendo a pontuação global correspondente ao somatório das pontuações atribuídas ao conjunto das tarefas (logo, variável entre um mínimo de zero e um máximo de 24 pontos).

Além das medidas de tendência central e dispersão em função dos escalões etários e da escolaridade, os resultados globais da bateria foram estandardizados em valores *t* e notas transformadas com média 100 e desvio 15.

**1.2.5. BACECFfa - Bateria de Avaliação Cognitiva da Esquizofrenia de Conde de Ferreira – forma abreviada** (Marques-Teixeira, 2005b): trata-se de uma forma abreviada construída a partir da Bateria de Avaliação Cognitiva na Esquizofrenia Conde Ferreira, a qual agrega 49 testes retirados de um vasto conjunto de outras baterias de avaliação cognitiva (WAIS, WMS, WCST, ...) e que constitui uma estrutura compreensiva, homogénea e também longa para a avaliação neurocognitiva dos doentes com esquizofrenia. Para tornar esta avaliação mais exequível, optou-se por esta forma, até porque o tempo dispendido na avaliação deste tipo de doentes pode interferir no grau e na motivação para a participação dos indivíduos.

Esta forma apresenta uma estrutura definida pelas áreas de disfunção cognitiva a avaliar pelos subtestes que foram selecionados, em função dos domínios que se mostraram atingidos empiricamente na grande maioria dos doentes com esquizofrenia. Assim, com um pequeno número de testes da bateria estandardizada, esta forma avalia os domínios cognitivos mais alterados na esquizofrenia (memória e atenção, função executiva e velocidade de processamento).

Apesar de existirem diferentes métodos para a determinação do funcionamento cognitivo pré-mórbido e estes revelarem resultados não consensuais, este parâmetro parece ser o mais ajustado para a determinação do défice em resultado da doença e do declínio cognitivo. Estima-se, deste modo, uma competência cognitiva, utilizando dados relativamente insensíveis à disfunção cerebral e, indiretamente, informação acerca da fase pré-mórbida (Marques-Teixeira, 2005b). A fórmula e as variáveis utilizadas neste estudo estão esquematizadas no Quadro 10.

**Quadro 10.** *Fórmula e Variáveis do Método de Barona (Barona, Reynolds & Chastin 1984; Strauss et al., 2006)*

|   |  |                                  |                                |
|---|--|----------------------------------|--------------------------------|
| $QI = 54.96 + (0.47) idade + (1.76) sexo + 4.71 (raça) + (5.02) escolaridade + (1.89) ocupação + (0.59) região$ |  |                                  |                                |
| <b>Idade</b>  | 18-19 anos = 2<br>35-44 anos = 5   | 20-24 anos = 3<br>45-54 anos = 6 | 25-34 anos = 4                 |
| <b>Sexo</b>   | Feminino = 1   | Masculino = 2                    |                                |
| <b>Raça</b>   | Branca = 3   | Negra = 2                        | Outra = 1                      |
| <b>Escolaridade</b>   | 0-7 anos = 1<br>12 anos = 4  | 8 anos = 2<br>13-15 anos = 5     | 9-11 anos = 3<br>≥ 16 anos = 6 |
| <b>Ocupação</b>   | Técnico profissional = 6<br>Diretores, oficiais, proprietários, clérigos e trabalhadores por conta de outrem = 5<br>Artesãos e profissionais qualificados = 4<br>Desocupados = 3<br>Agricultores, jornaleiros, serviços e trabalhadores semi-qualificados = 2<br>Trabalhadores de campo e trabalhadores não qualificados = 1 |                                  |                                |
| <b>Região</b>   | Interior norte = 1<br>Interior centro = 3  | Interior sul = 2<br>Litoral = 4  |                                |

Neste trabalho, o nível de funcionamento cognitivo pré mórbido, que inclui o construto da inteligência, foi estimado com base no índice de Barona e em algumas pontuações de desempenho. Estes autores desenvolveram um método através de equações de regressão sobre os resultados da WAIS – R, elaborando uma fórmula consistente que tem sido utilizada em variados estudos. O índice de Barona é determinado tendo por base um conjunto de fatores demográficos, tais como: grupo étnico, sexo, raça, escolaridade, ocupação e região (Barona, Reynolds & Chastin, 1984).



A constituição da bateria utilizada encontra-se explicitada no Quadro 11.

Neste quadro verifica-se quais os domínios avaliados pela bateria e que correspondem àqueles que a literatura aponta como estando mais alterados nos doentes com esquizofrenia (Atenção e Concentração, Aprendizagem e Memória, Velocidade de Processamento e Funções Executivas). Observam-se também os testes e subtestes de avaliação neuropsicológica que estão adstritos a cada domínio.

**Quadro 11.** *Bateria de Avaliação Cognitiva na Esquizofrenia Conde Ferreira (forma abreviada)*

| Funções                            | Teste   | Subteste   |
|------------------------------------|---------|--|
| <b>Domínio cognitivo</b>           |         |  |
| <b>Atenção e Concentração</b>      | WMS-III | Sequências letras-números<br>Sequências espaciais  |
|                                    | TRAILS  | A: Tempo<br>B: Tempo   |
| <b>Função Executiva</b>            | STROOP  | Leitura palavra-cor<br>Interferência   |
|                                    | WCST    | Número total de erros<br>Respostas perseverativas<br>Erros perseverativos<br>Erros não perseverativos<br>Número de categorias corretas<br>Falhas em manter a atitude |
| <b>Aprendizagem e Memória</b>      | HVLT    | Recordação Total<br>Aprendizagem no 3º ensaio<br>Recordação Retardada  |
| <b>Velocidade de Processamento</b> | STROOP  | Leitura de palavras<br>Nomeação da cor   |

Em seguida, procede-se à descrição sumária dos testes e subtestes que fazem parte da Bateria de Avaliação Cognitiva Conde Ferreira (forma abreviada).

(1) **WMS III - Wechler Memory Scale-III, 3ª edição** (Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg & Weinberger, 1997): este instrumento é uma bateria destinada a avaliar a aprendizagem, a memória e a memória de trabalho. Trata-se de um dos testes mais consagrados na avaliação de todas as funções da memória declarativa. Composta por seis subtestes obrigatórios e mais cinco opcionais, nesta forma da Bateria procede-se à aplicação de apenas dois dos testes obrigatórios, a saber: as Sequências Letra-Número e as Sequências Espaciais, os quais, conjuntamente, são uma boa medida da memória de trabalho. Nas Sequências Letra-Número é lida ao sujeito uma sequência de letras e de

números que deve repetir, colocando em primeiro lugar os números seguidos e ordenados de modo crescente e em segundo lugar as letras por ordem alfabética. O tamanho das sequências vai aumentando gradualmente. As Sequências Espaciais subdividem-se em duas fases: na primeira, de ordem direta, é solicitado ao indivíduo que repita a sequência que o avaliador fez, tocando nos blocos numerados de um quadro tridimensional, pela mesma ordem que o avaliador; na ordem inversa, a tarefa é a mesma da primeira fase, mas o indivíduo terá que realizar a sequência pela ordem inversa à executada pelo avaliador.

(2) **TMT - Trail Making Test** (Heaton, Grant & Matthews, 1991; Army Individual Test Battery, 1944): trata-se de um teste dividido em duas partes (Parte A e Parte B) e concebido para avaliar a rapidez da atenção, a sequenciação cognitiva, a flexibilidade mental, a procura visual e a motricidade. Na Parte A encontram-se 25 números rodeados por círculos e dispostos de forma aleatória. O objetivo consiste em unir os números numa ordem ascendente, desenhando linhas. O resultado deste teste é conseguido pela cronometragem do tempo desde o início até à conclusão da tarefa. A Parte B é composta por 25 números e letras, também rodeados por círculos, e tem como objetivo a união alternada de números de letras, mas de uma forma sequencial. Assim, o que se pretende é que o indivíduo desenha linhas que liguem o número 1 à letra A, esta ao número 2 e depois à letra B e assim sucessivamente. Também aqui o resultado é avaliado através da cronometragem do tempo dispendido desde o início até ao fim da tarefa.

(3) **STROOP P e C - Stroop Color and Word Test** (Golden, 1978): a versão normalizada do Teste de Stroop procura medir quer a capacidade do indivíduo de mudar o seu contexto perceptivo conforme a situação exigida, quer a capacidade de inibir padrões de resposta habituais. Na versão utilizada, o Teste de Stroop era formado por três páginas que continham, cada uma, 100 elementos distribuídos por cinco colunas de 20 elementos. A primeira página é formada pelas palavras "VERMELHO", "VERDE" e "AZUL", impressas a cor preta e ordenadas aleatoriamente. Nenhuma das palavras aparece duas vezes seguidas na mesma coluna. O procedimento adotado foi o de solicitar a leitura dessas palavras, em voz alta, por ordem e em coluna durante 45 segundos, altura em que ordena o fim da tarefa. A avaliação é feita através da contagem do número de palavras lidas no período temporal indicado. A segunda página é composta por grupos de 4 "X" ("XXXX"), impressos a vermelho, verde e azul. A mesma cor de impressão não aparece duas vezes seguidas na mesma coluna e a sequência de cores obedece à mesma ordem das palavras da primeira página. O

procedimento aqui é semelhante, pedindo-se aos indivíduos que nomeiem a cor de cada conjunto durante 45 segundos. A avaliação, por sua vez, depende igualmente do número de respostas. Na terceira página são apresentadas as palavras da primeira página e impressas nas cores da segunda página, ressalvando-se que a cor da impressão e a palavra inscrita nunca coincidem. É solicitado ao indivíduo que, durante 45 segundos, indique a cor em que palavra foi impressa. A cotação deste terceiro momento do teste está diretamente relacionada com o número de cores corretamente indicadas no período temporal determinado.

(4) **WCST - Wisconsin Card Sorting Test** (Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss, 1993): o WCST foi concebido para avaliar o raciocínio abstrato e a aptidão do indivíduo para mudar as estratégias cognitivas como resposta a eventuais modificações ambientais. O teste é constituído por quatro cartas-estímulo e 128 cartas-resposta que contêm figuras de vários formatos (cruz, círculo, triângulo e estrela), cores (vermelho, azul, amarelo e verde) e número de figuras (uma, duas, três e quatro). A aplicação da prova consiste em colocar as quatro cartas-estímulo diante do sujeito, ordenando-as da esquerda para a direita da seguinte forma: um triângulo vermelho, duas estrelas verdes, três cruces amarelas e quatro círculos azuis. De seguida, entrega-se ao sujeito um bloco de 64 cartas e indica-se que terá de equiparar cada uma das cartas desse bloco com uma das cartas-estímulo que se encontram à sua frente, podendo emparelhá-las do modo que lhe pareça possível. De cada vez que o sujeito coloca uma carta, é-lhe indicado se o fez de forma correta ou errada, mas nenhuma outra informação é fornecida (por exemplo, não se indica qual a categoria que se considera para classificar). Quando o sujeito completa 10 respostas "corretas" consecutivas, emparelhando as cartas com a correspondente categoria de classificação estabelecida inicialmente (ex. categoria Cor), muda-se de categoria de classificação - passando para Forma e Número - sem o avisar. Isto requer que o sujeito utilize o *feedback* que recebe para estabelecer uma nova estratégia de classificação. A aplicação vai avançando, alterando as categorias estabelecidas como critérios de classificação e selecionando um novo critério de classificação entre os possíveis (Cor, Forma e Número). Para esta prova não há tempo limite. Cada resposta do sujeito é considerada e avaliada em três dimensões: correto - incorreto, ambíguo - não ambíguo e perseverativo - não perseverativo.

(5) **HVLT-R - Hopkins Verbal Learning Test - Revised** (Benedict, Schretten, Groninger & Brandt, 1998): trata-se de um teste de aprendizagem e memória de uma lista de 12 palavras. Esta lista é lida ao sujeito que deverá depois repeti-la ao longo de

três exercícios: um Ensaio de Aprendizagem, um Ensaio de Repetição Retardada e um Ensaio de Reconhecimento Tardio ou Evocação. Assim, num primeiro momento, a avaliação do desempenho do indivíduo é feita através da contagem das palavras reproduzidas corretamente, com um máximo de 12 pontos, correspondentes ao número de palavras. Num segundo momento, é solicitada a repetição da lista anteriormente lida, mas 20 minutos depois do primeiro momento. Por fim, é lida uma lista de 24 palavras, ordenadas aleatoriamente, em que 12 pertencem à lista inicial, e das restantes, seis relacionam-se semanticamente com as primeiras e seis não têm qualquer relação com a lista.

### **1.3. Procedimentos**

Aos indivíduos que foram selecionados para o estudo e respetivos familiares foi explicado em detalhe em que consistia o estudo, o seu objetivo e a sua duração, com a finalidade de obter a sua participação voluntária. Antes do início de cada prova foi assegurado que o indivíduo compreendia bem as instruções das mesmas.

Todos os dados foram obtidos no gabinete de EEG e em gabinete contíguo do Serviço de Psiquiatria do H.S. João, em duas sessões de sensivelmente duas horas de duração cada e com um período máximo entre ambas de uma semana. Os dados psicométricos foram obtidos com a colaboração de duas neuropsicólogas treinadas na avaliação de doentes com esquizofrenia.

#### **1.3.1. Procedimento Estatístico de análise de dados**

Para caracterização da amostra apresentam-se as estatísticas descritivas apropriadas, designadamente frequências absolutas e frequências relativas para as variáveis categóricas, bem como medidas de tendência central e medidas de dispersão para as variáveis métricas.

Para efeitos de verificação de emparelhamento entre amostras nas variáveis métricas, foram feitos testes  $t$  e ANOVAS, conforme o número de grupos em comparação; nas variáveis categoriais, efetuaram-se testes de  $\chi^2$  ou Exato de Fisher, consoante o número de observações.

No que concerne aos dados experimentais, i.e., medidas resultantes dos instrumentos de avaliação neuropsicológica, calcularam-se igualmente as estatísticas descritivas comuns (medidas de tendência central e dispersão), seguindo-se os competentes testes estatísticos paramétricos para dar resposta às hipóteses experimentais. Mais concretamente, fizeram-se MANCOVAS específicas para testar cada uma das hipóteses experimentais, entrando sempre com o *grupo* como variável independente, as medidas resultantes dos instrumentos de avaliação neuropsicológica como variáveis dependentes e a idade como covariante.

Relativamente ao pressuposto da normalidade, foi utilizado o teste de Shapiro Wilks tendo sido detetada uma violação da normalidade da distribuição (todos SW < .005), pelo que se procedeu ao cálculo da assimetria, através da divisão do coeficiente de assimetria pelo desvio padrão do mesmo. Dado que nem a assimetria era > 1, nem o resultado da divisão atrás referida era > 1, mantiveram-se as MANCOVAS.

Atendendo ao facto de se terem encontrado violações da esfericidade, verificadas através do teste M Box (< .001) para todos os domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, decidiu-se aplicar e calcular sistematicamente o valor de Pillai's Trace, ou o de Hotelling's  $T^2$  no caso de comparações entre dois grupos. .

Às MANCOVAS seguiram-se testes *post hoc* para identificar s pares de grupos entre os quais tais diferenças se registaram.

Foram realizadas, quando necessárias, correlações utilizando o *r* de Pearson.

À semelhança do estudo I, foram utilizadas medidas paramétricas de análise dos dados, porque se trata de testes de maior poder estatístico e as violações dos pressupostos à sua utilização não introduziram alterações nos resultados, dado que foram realizados inicialmente testes não paramétricos, tendo sido obtido o mesmo padrão de resultados.

## **2. Resultados**

### **2.1. Estatística Descritiva**

#### **2.1.1. Caracterização sociodemográfica dos participantes**

As características sociodemográficas destes participantes encontram-se sumariadas no Quadro 12.

**Quadro 12.** *Resumo das Características Sociodemográficas dos Grupos em Estudo*

|  | <b>Doentes pós primeiro surto</b><br>( <i>n</i> = 33) | <b>Familiares</b><br>( <i>n</i> = 31)   | <b>Doentes Crónicos</b><br>( <i>n</i> = 17)                     | <b>Controlos</b><br>( <i>n</i> = 37)     |
|--|---|---|---|--|
| <b>Idade</b><br>[M anos ( <i>DP</i> )]<br>(Min-Max)        | 24.2 (5.12)<br>(17- 43)                               | 49.6 (15.9)<br>(17- 73)   | 44.2 (11.5)<br>(24 -71)   | 29.9 (10.0)<br>(17-57)                   |
| <b>Sexo</b><br>[ <i>n</i> (%)]                             | ♀ – 5 (15%)<br>♂ – 28 (85%)                           | ♀ – 17 (55%)<br>♂ – 14 (45%)  | ♀ – 3 (18%)<br>♂ – 14 (82%)                                     | ♀ – 13 (36%)<br>♂ – 24 (64%)             |
| <b>Escolaridade</b><br>[M anos ( <i>DP</i> )]<br>(Min-Max) | 11.1 (3.34)<br>(6- 17)                                | 7.94 (4.87)<br>(4 - 18)   | 8.53 (4.14)<br>(4 – 17)   | 12.8 (4.11)<br>(4 - 18)                  |
| <b>Estado civil</b><br>[ <i>n</i> (%)]                     | Solteiro – 31 (94%)<br>Divorciado – 2 (6%)            | Solteiro – 7 (23%)<br>Casado – 17 (55%)<br>Divorciado – 6 (19%)<br>Viúvo – 1 (3%) | Solteiro – 11 (64%)<br>Casado – 2 (12%)<br>Divorciado – 4 (24%) | Solteiro – 23 (62%)<br>Casado – 14 (38%) |
| <b>Estado laboral</b><br>(%)                               | Ativos – 19 (58%)<br>Inativos – 14 (42%)              | Ativos – 21 (68%)<br>Inativos – 10 (32%)  | Ativos – 2 (12%)<br>Inativos – 15 (88%)                         | Ativos – 37 (100%)                       |
| <b>Lateralidade</b><br>Dextros (%)                         | 30 (91%)  | 31 (100%)   | 17 (100%)   | 36 (97%)                                 |

*M*: Média; *DP*: Desvio Padrão

De notar que o grupo dos familiares incluía 12 pais, 13 mães e sete irmãos.

Verificou-se que as amostras não se encontravam estatisticamente emparelhadas quanto à *idade*, havendo uma diferença significativa entre os grupos,  $F(3,114) = 34.5$ ,  $p < .001$ .

Entretanto, não se encontraram diferenças estatísticas entre os controlos e os indivíduos pós primeiro surto,  $t(68) = 2.14$ ,  $p = .068$ , nem entre o grupo dos familiares e dos doentes crónicos,  $t(46) = 1.61$ ,  $p = .111$ .

Relativamente à variável *escolaridade*, verificou-se que as amostras não se encontravam emparelhadas,  $F(3,114) = 9.28$ ,  $p < .001$ .

No entanto, o grupo dos doentes pós primeiro surto e o grupo dos doentes crónicos estavam emparelhados,  $t(48) = 2.08$ ,  $p = .114$ , bem com os grupos dos doentes pós primeiro surto e dos controlos saudáveis,  $t(68) = 1.72$ ,  $p = .170$ , e ainda os grupos dos doentes crónicos e dos familiares,  $t(46) = .473$ ,  $p = .637$ .

Estes factos obrigaram à introdução da *idade* e da *escolaridade* como covariantes na análise estatística.

No que diz respeito à variável *sexo*, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos,  $\chi^2 (3, 118) = 13.5, p = .004$ .

A análise comparativa entre os grupos evidenciou que os doentes pós primeiro surto e os doentes crónicos se encontravam emparelhados ( $p = 1$ ) e os doentes pós primeiro surto e os controlos também ( $p = .102$ ) ao utilizar-se o Teste Exato de Fisher. O grupo dos familiares e dos controlos encontram-se também emparelhados,  $\chi^2 (1, 68) = 1.92, p = .166$ , bem como os doentes crónicos e os controlos,  $\chi^2 (1, 54) = .973, p = .324$ .

### **2.2.2. Caracterização clínica e psicopatológica dos doentes pós primeiro surto e dos doentes crónicos**

No Quadro 13 apresentam-se os resultados da avaliação clínica e psicopatológica dos doentes pós primeiro surto e dos doentes crónicos.

Verificou-se que as duas amostras se encontravam emparelhadas relativamente à *idade de início* da doença,  $t(48) = -2.03, p = .048$ .

As amostras também se encontravam emparelhadas em relação aos subtipos de esquizofrenia ( $p = 1$ ), utilizando o Teste Exato de Fisher.

No que se refere à avaliação psicopatológica, realizada com a escala PANSS, as amostras mais uma vez mostraram-se emparelhadas em todas as subescalas e na pontuação total (todos  $t < 1.56$ , todos  $p > .072$ ).

Ainda relativamente aos dados clínicos desta amostra, importa referir que todos os doentes se encontravam medicados com fármacos antipsicóticos orais de segunda geração. Como se pode verificar no Quadro 13, sete doentes pós primeiro surto também se encontravam medicados com a associação de fármacos antipsicóticos de longa duração de ação, sendo que quatro faziam antipsicóticos de segunda geração, no grupo dos doentes crónicos, nove deles fazia também a associação de fármacos antipsicóticos de longa duração de ação, quatro dos quais com fármacos de segunda geração. As restantes associações medicamentosas podem ser visualizadas no quadro supracitado.

**Quadro 13.** *Caracterização clínica e psicopatológica dos doentes pós primeiro surto e dos doentes crónicos*

|  | <b>Doentes pós primeiro surto</b>               | <b>Doentes Crónicos</b>                         |
|--|---|---|
|  | <i>(n = 33)</i>                                 | <i>(n = 17)</i>                                 |
| <b>Idade início da doença</b><br><b>M (DP) anos</b>    | 21.7 (4.89)                                     | 25.2 (7.24)                                     |
| <b>Tempo até ao diagnóstico</b><br><b>M (DP) meses</b> | 19.5 (17.8)                                     | —   |
| <b>Duração da doença</b><br><b>(Anos)</b>              | 2.45 (1.78)                                     | 20.0 (9.72) Anos                                |
| <b>Subtipo de Esquizofrenia</b>                        | Paranoide – 26 (79%)<br>Desorganizada – 7 (21%) | Paranoide – 13 (76%)<br>Desorganizada – 4 (24%) |
| <b>Nº internamentos</b>                                | 1.06 (0.62)                                     | 1.8 (1.1)                                       |
| <b>Medicação</b>                                       |   |   |
| <b>Longa duração</b>                                   | 7   | 9   |
| <b>2º Geração</b>                                      | 4   | 4   |
| <b>1ª Geração</b>                                      | 3   | 5   |
| <b>Antidepressivos</b>                                 | 8   | 4   |
| <b>Benzodiazepinas</b>                                 | 21  | 8   |
| <b>Equivalentes Olanzapina</b><br><b>M (DP) /Dia</b>   | 15.89 (6.51) mg                                 | 15.10 (6.70) mg                                 |
| <b>Canábis</b>   |   |   |
| <b>Consumo prévio</b>                                  | 15  | 8   |
| <b>Nº consumos</b>                                     |   |   |
| <b>&lt; 50</b>   | 12  | 6   |
| <b>&gt; 50</b>   | 3   | 2   |
| <b>PANSS</b>   |   |   |
| <b>M (DP)</b>  |   |   |
| <b>Geral</b>   | 34.7 (9.47)                                     | 29.7 (8.37)                                     |
| <b>Positiva</b>  | 13.3 (3.66)                                     | 12.2 (3.73)                                     |
| <b>Negativa</b>  | 18.2 (6.60)                                     | 15.4 (6.50)                                     |
| <b>Total</b>   | 66.0 (16.53)                                    | 58.5 (15.31)                                    |

*M*: Média; *DP*: Desvio Padrão

Relativamente ao consumo de canabinóides previamente ao internamento, aquando da avaliação, um dos examinandos afirmou ter consumido novamente, logo após a alta, mais de um mês decorrido entre este episódio e a avaliação em curso.



### 2.2.3. Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo

Os resultados da avaliação neuropsicológica das quatro amostras em estudo encontram-se descritos nos quadros que se seguem.

O funcionamento executivo foi avaliado pela BADS, apresentando-se no Quadro 14 as pontuações médias e respetivas medidas de dispersão dos diferentes grupos nas várias subescalas e o resultado total da bateria.

**Quadro 14.** *Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo: BADS*

| <i>M (DP)</i>                                | <b>Doentes pós primeiro surto</b><br>( <i>n</i> = 30) | <b>Familiares</b><br>( <i>n</i> = 29) | <b>Crónicos</b><br>( <i>n</i> = 17) | <b>Controlos</b><br>( <i>n</i> = 40) |
|--|---|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Alteração de regras</b>                   | 3.14 (0.151)  | 3.32 (1.03)                           | 2.41 (0.940)                        | 3.64 (0.571)                         |
| <b>Programa de ação</b>                      | 3.02 (0.244)  | 2.92 (1.61)                           | 2.47 (1.77)                         | 3.76 (0.520)                         |
| <b>Busca da chave</b>                        | 2.00 (0.311)  | 1.7 (1.53)                            | 1.65 (1.12)                         | 3.16 (1.03)                          |
| <b>Julgamento temporal</b>                   | 2.29 (0.193)  | 2.2 (0.931)                           | 1.88 (1.05)                         | 2.52 (0.651)                         |
| <b>Mapa do zoológico</b>                     | 2.38 (0.191)  | 2.4 (1.20)                            | 2.00 (0.601)                        | 3.36 (0.704)                         |
| <b>Teste simplificado dos seis elementos</b> | 3.43 (0.123)  | 3.7 (0.504)                           | 3.00 (0.811)                        | 3.88 (0.333)                         |
| <b>Total</b>                                 | 16.09 (0.643)   | 16.6 (3.54)                           | 13.29 (3.81)                        | 20.64 (2.55)                         |

*M (DP): Média (Desvio Padrão)*

O funcionamento executivo foi também avaliado através dos testes que compõem o domínio da função executiva da BACECFfa, apresentando-se as pontuações médias e as medidas de dispersão dos quatro grupos estudados no Quadro 15.

De notar que o funcionamento executivo ficou assim caracterizado através das pontuações obtidas em vários testes de avaliação: BADS, medidas do WCST e ainda parâmetros do Teste de Stroop.

**Quadro 15.** Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo (continuação): BACECFfa, domínio Função Executiva

|  | <b>Doentes pós<br/>primeiro surto</b> | <b>Familiares</b> | <b>Crónicos</b>  | <b>Controlos</b> |
|--|---------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| <i>M (DP)</i>                            | ( <i>n</i> = 34)                      | ( <i>n</i> = 29)  | ( <i>n</i> = 17) | ( <i>n</i> = 40) |
| <b>STROOP<br/>Palavra/Cor</b>            | 30.7 (2.00)                           | 41.6 (2.29)       | 30.2 (2.32)      | 43.3 (1.78)      |
| <b>STROOP Interferência<br/>1</b>        | -2.01 (1.81)                          | 1.96 (2.07)       | -3.19 (2.13)     | 4.62 (1.60)      |
| <b>WCST nº Total de<br/>Erros</b>        | 21.7 (1.73)                           | 16.3 (1.97)       | 25.3 (3.40)      | 14.5 (1.52)      |
| <b>WCST Respostas<br/>Perseverativas</b> | 10.5 (1.59)                           | 10.7 (1.82)       | 8.68 (3.84)      | 7.80 (1.40)      |
| <b>WCST Erros<br/>Perseverativos</b>     | 9.14 (1.28)                           | 9.33 (1.46)       | 8.15 (2.86)      | 7.22 (1.13)      |
| <b>WCST Erros Não<br/>Perseverativos</b> | 12.6 (1.27)                           | 6.98 (1.45)       | 16.8 (3.15)      | 7.31 (1.12)      |
| <b>WCST nº Categorias<br/>Completas</b>  | 2.85 (0.273)                          | 3.34 (0.311)      | 1.95 (0.432)     | 3.55 (0.24)      |
| <b>Falhas em manter a<br/>atitude</b>    | 0.49 (0.123)                          | 0.02 (0.130)      | 0.544 (0.22)     | 0.23 (0.101)     |

*M (DP)*: Média (Desvio Padrão)

No Quadro 16 encontram-se as pontuações médias e as respetivas medidas de dispersão dos testes que se incluem no domínio cognitivo da Atenção e Concentração da BACECFfa, realizados pelos indivíduos que integram os quatro grupos em estudo.

**Quadro 16.** Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo: BACECFfa, domínio Atenção e Concentração

|  | <b>Doentes pós<br/>primeiro surto</b> | <b>Familiares</b> | <b>Crónicos</b>  | <b>Controlos</b> |
|--|---------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| <i>M (DP)</i>                            | ( <i>n</i> = 34)                      | ( <i>n</i> = 29)  | ( <i>n</i> = 17) | ( <i>n</i> = 40) |
| <b>TMT-A</b>                             | 39.7 (16.3)                           | 42.9 (18.9)       | 80.5 (47.0)      | 49.8 (14.2)      |
| <b>TMT-B</b>                             | 103.9 (63.6)                          | 123.9 (69.2)      | 175.3 (84.7)     | 47.6 (20.4)      |
| <b>WMS-III seq. Letras e<br/>números</b> | 8.8 (2.41)                            | 8.3 (3.11)        | 7.7 (3.10)       | 54.79 (9.22)     |
| <b>WMS-III seq. Espacial</b>             | 13.5 (4.06)                           | 10.6 (3.60)       | 12.3 (3.23)      | 74.7 (16.50)     |

*M (DP)*: Média (Desvio Padrão)

No Quadro 17, encontram-se os valores das pontuações médias e medidas de dispersão dos três parâmetros de avaliação do teste HTLV, os quais integram o domínio da Aprendizagem e Memória, nos vários grupos em estudo.

**Quadro 17.** Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo: BACECFfa, domínio Aprendizagem e Memória

|                                  | <b>Doentes pós primeiro surto</b> | <b>Familiares</b> | <b>Crónicos</b>  | <b>Controlos</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| <i>M (DP)</i>                    | ( <i>n</i> = 34)                  | ( <i>n</i> = 29)  | ( <i>n</i> = 17) | ( <i>n</i> = 40) |
| <b>HVLT Total</b>                | 20.9 (3.01)                       | 21.0 (5.31)       | 18.2 (5.24)      | 27.4 (3.82)      |
| <b>HVLT 3º ensaio</b>            | 8.31 (1.80)                       | 7.90 (2.32)       | 7.7 (2.42)       | 11.1 (1.40)      |
| <b>HTLV Recordação retardada</b> | 9.90 (1.91)                       | 9.62 (2.54)       | 9.73 (1.43)      | 10.0 (1.91)      |

*M (DP)*: Média (Desvio Padrão)

Relativamente à avaliação do domínio **Velocidade de Processamento**, ao qual dizem respeito os testes Stroop P e Stroop C, os valores encontram-se registados no quadro 18.

**Quadro 18.** Caracterização neuropsicológica dos participantes em estudo: BACECFfa, domínio Velocidade de Processamento

|                 | <b>Doentes pós primeiro surto</b> | <b>Familiares</b> | <b>Crónicos</b>  | <b>Controlos</b> |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| <i>M (DP)</i>   | ( <i>n</i> = 34)                  | ( <i>n</i> = 29)  | ( <i>n</i> = 17) | ( <i>n</i> = 40) |
| <b>STROOP P</b> | 80.8 (2.94)                       | 93.7 (3.31)       | 82.7 (4.40)      | 91.3 (2.55)      |
| <b>STROOP C</b> | 55.4 (2.25)                       | 70.4 (2.53)       | 56.5 (3.91)      | 66.9 (1.94)      |

*M (DP)*: Média (Desvio Padrão)

#### 2.2.4. Estatísticas Inferenciais

Seguidamente, apresentam-se os testes estatísticos utilizados na verificação das hipóteses experimentais apresentadas com os números três e quatro. Com o objetivo de dar resposta à hipótese três de estudo, na primeira etapa compararam-se três grupos (doentes pós primeiro surto, familiares assintomáticos e controlos saudáveis).

Foram realizados os testes domínio a domínio cognitivo da BACECFfa, com os respetivos testes incluídos e, em seguida, efetuou-se a análise da BADS.

De modo análogo ao estudo I, considerou-se o *Grupo* como variável independente e os resultados de cada subteste como variáveis dependentes.

No domínio da **Aprendizagem e Memória**, encontrou-se um efeito significativo para o grupo dos subtestes que compõem o domínio, Pillai's Trace = .362,  $F(6,202) = 7.44$ ,  $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .181$ , com um poder observado de .999.

Na Figura 17 podem observar-se os resultados das pontuações nos testes incluídos neste domínio nos três grupos em estudo, bem como o posicionamento relativo dos mesmos.

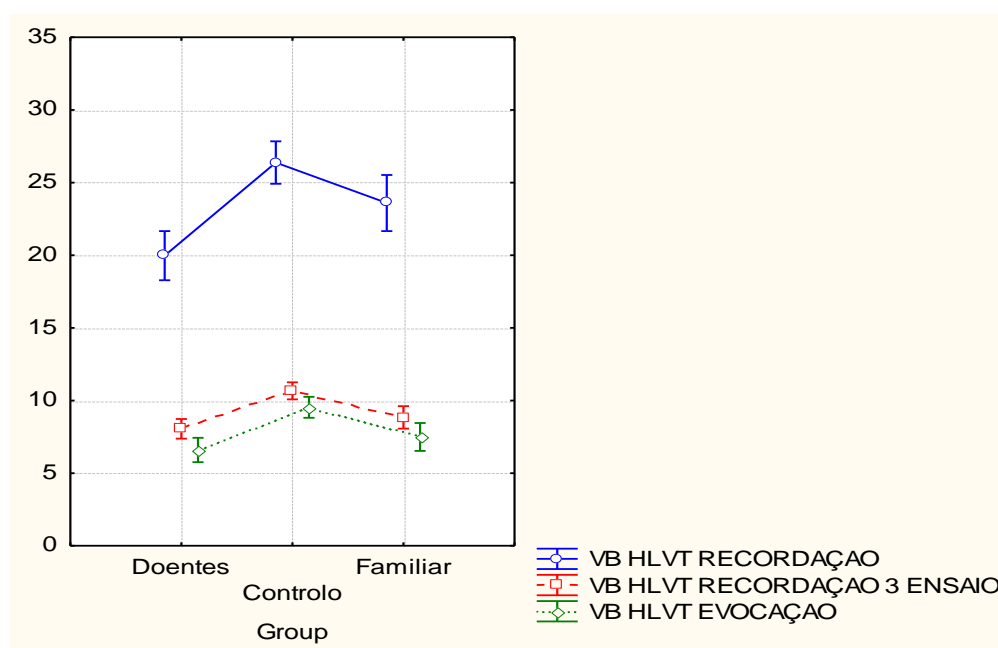


Figura 17. Resultados das pontuações nos testes do domínio Aprendizagem e Memória nos três grupos em estudo.

As análises univariadas evidenciaram que o efeito de grupo envolvia todos os testes, HLVT Recordação,  $F = 17.50$ ,  $p < .001$ , HLVT Recordação no 3º Ensaio,  $F = 19.77$ ,  $p \leq .001$ , HLVT Evocação,  $F = 16.27$ ,  $p \leq .001$ .

Nos subtestes acima identificados do HLVT, os testes *post hoc* (Unequal HSD) revelaram que os doentes apresentavam resultados significativamente inferiores aos

familiares ( $p < .001$ ) e ambos patenteavam resultados inferiores aos controlos ( $p < .001$ ).

No domínio da **Atenção e Concentração**, encontrou-se um efeito significativo de grupo para o conjunto dos testes, Pillai's Trace = .440,  $F(8,198) = 7.05$ ,  $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .022$ .

Os resultados das pontuações dos três grupos em estudo (doentes pós primeiro surto, familiares assintomáticos e controlos saudáveis) podem ser observados de forma esquemática nas Figuras 18 e 19.

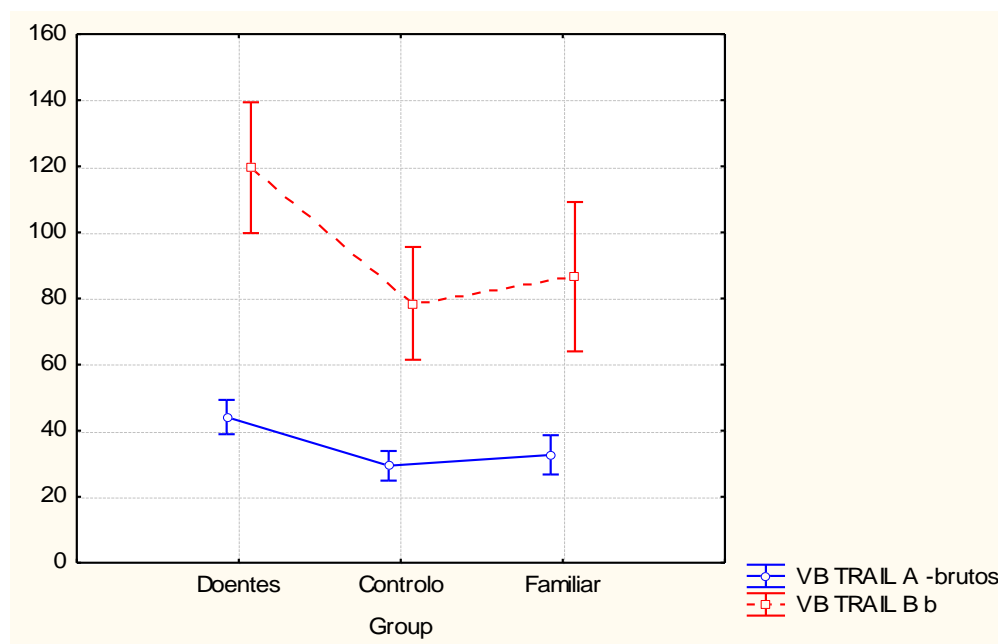


Figura 18. Resultados das pontuações em dois testes do domínio Atenção e Concentração nos três grupos em estudo.

As análises univariadas evidenciaram que o efeito de grupo envolvia todos os testes, TMT- A,  $F = 9.817$ ,  $p < .001$ , TMT- B,  $F = 5.301$ ,  $p = .006$ , WMS-III Sequências Letras e Números,  $F = 14.20$ ,  $p = .000$ , WMS-III Sequências Espaciais,  $F = 20.96$ ,  $p < .001$ .

Nos testes TMT A e B, os testes *post hoc* (Unequal HSD) revelaram que os doentes demonstravam maiores resultados comparativamente aos familiares ( $p < .001$ ) e ambos maiores do que os controlos (ambos  $p < .001$ ).

No subteste WMS-III Sequências Letras e Números, os testes *post hoc* (Unequal HSD) mostraram que os doentes evidenciavam menores resultados comparativamente

aos familiares ( $p < .001$ ) e ambos comparativamente aos controlos ( $p < .001$ ). No subteste WMS-III Sequências Espaciais, os testes *post hoc* (Unequal HSD) demonstraram que os controlos evidenciavam maiores resultados comparativamente aos doentes ( $p < .001$ ) e ambos comparativamente aos familiares ( $p < .001$ ).

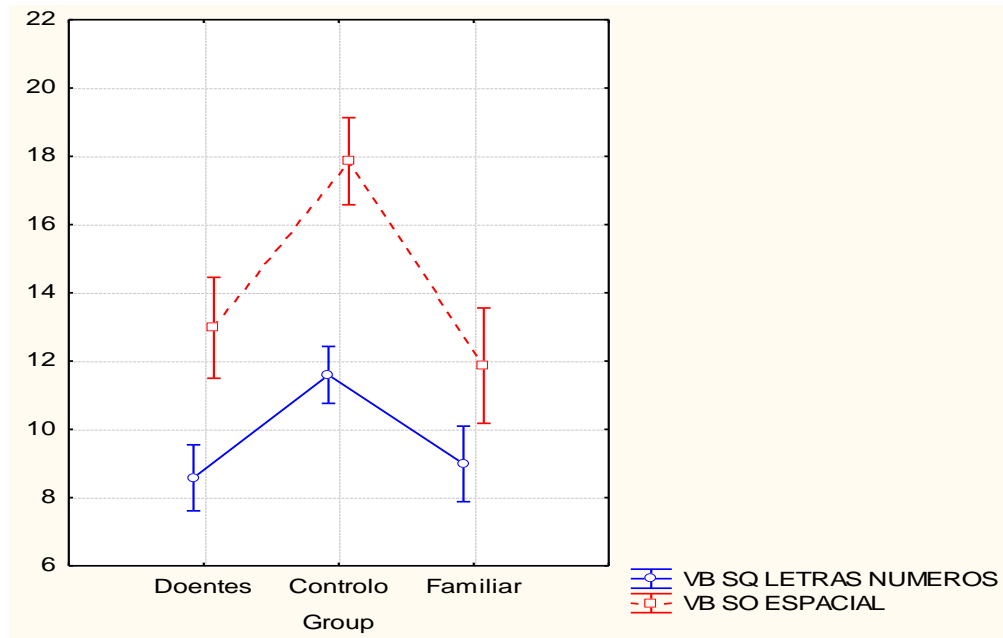


Figura 19. Resultados das pontuações em dois testes do domínio Atenção e Concentração nos três grupos em estudo.

No domínio **Velocidade de Processamento**, encontrou-se um efeito significativo de grupo para o conjunto dos testes, Pillai's Trace = .175,  $F(4,202) = 4.89$ ,  $p = .000$ ,  $\eta_p^2 = .090$ , com um poder de .956.

As análises univariadas ilustraram que o efeito de grupo envolvia ambos os testes, Stroop P,  $F = 4.87$ ,  $p = .010$  e Stroop C,  $F = 10.66$ ,  $p = .000$ .

Os testes *post hoc* (Unequal HSD) patentearam que os familiares evidenciavam resultados superiores comparativamente aos controlos (todos  $p < .033$ ) e ambos comparativamente aos doentes pós primeiro surto (todos  $p < .001$ ); nos subtestes Stroop P e Stroop C.

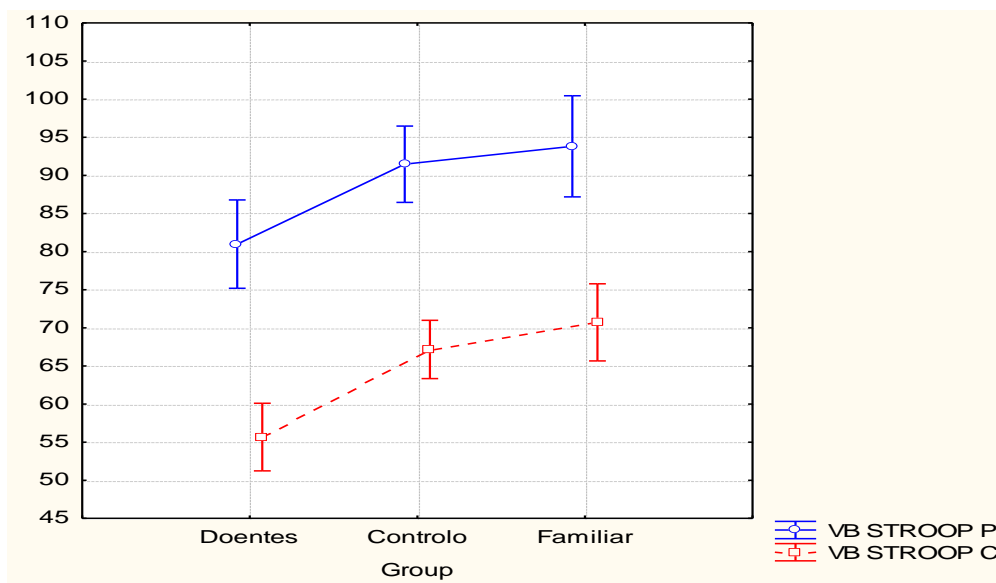


Figura 20. Resultados das pontuações nos testes do domínio Velocidade de Processamento nos três grupos em estudo.

Nas Figuras 21 e 22, podem observar-se os gráficos das pontuações obtidas nos vários testes incluídos no domínio da **Função Executiva da BACECFfa** nos três grupos em estudo.

Neste domínio encontrou-se um efeito significativo de grupo, Pillai's Trace = .372,  $F(16,178) = 2.57$ ,  $p = .001$ ,  $\eta_p^2 = .186$ , com poder de .991.

Análises univariadas mostram que o efeito de grupo se limita aos testes Stroop PC,  $F = 12.52$ ,  $p \leq .001$ , Interferência Stroop,  $F = 4.16$ ,  $p = .020$ ; Erros totais do WCST,  $F = 5.39$ ,  $p = .006$  e Erros Não Perseverativos do WCST,  $F = 5.99$ ,  $p = .004$ .

No subteste Stroop PC e no subteste Interferência do Stroop, os testes *post hoc* (Unequal HSD) demonstraram que os controlos evidenciaram maiores pontuações comparativamente aos familiares (todos  $p < .001$ ) e ambos maiores do que os doentes (todos  $p < .001$ ).

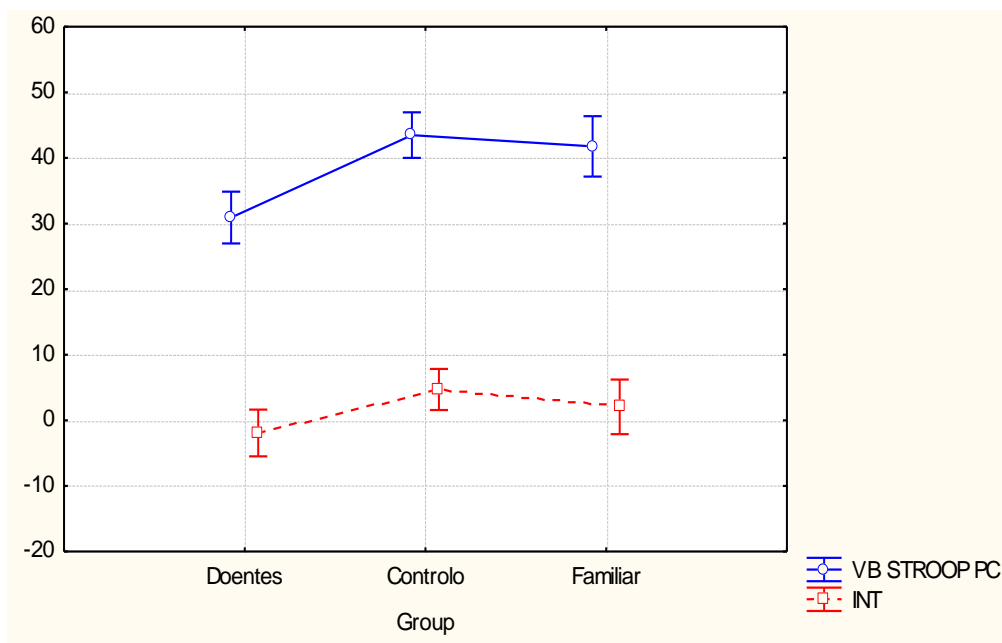


Figura 21. Resultados das pontuações em dois testes do domínio Função Executiva nos três grupos em estudo

No subteste WCST Erros Totais, os testes *post hoc* (Unequal HSD) revelaram que os doentes evidenciavam maiores resultados comparativamente aos familiares ( $p < .001$ ) e ambos comparativamente aos controlos ( $p = .01$ ).

Nos subtestes WCST Respostas Perseverativas e WCST Erros Perseverativos, os testes *post hoc* (Unequal HSD) demonstraram que os familiares evidenciavam maiores resultados comparativamente aos doentes e ambos comparativamente aos controlos (todos  $p < .02$ ).

No teste WCST Erros Não Perseverativos, os testes *post hoc* demonstraram que os doentes evidenciavam maiores resultados comparativamente aos controlos e ambos comparativamente aos familiares ( $p < .001$ ).

No teste WCST Número de Categorias Completas, os testes *post hoc* evidenciaram que os controlos apresentavam maiores resultados comparativamente aos familiares ( $p = .02$ ) e ambos comparativamente aos doentes ( $p = .02$ ).

No teste WCST Número de Falhas, os testes *post hoc* não evidenciaram a existência de diferenças entre os grupos.



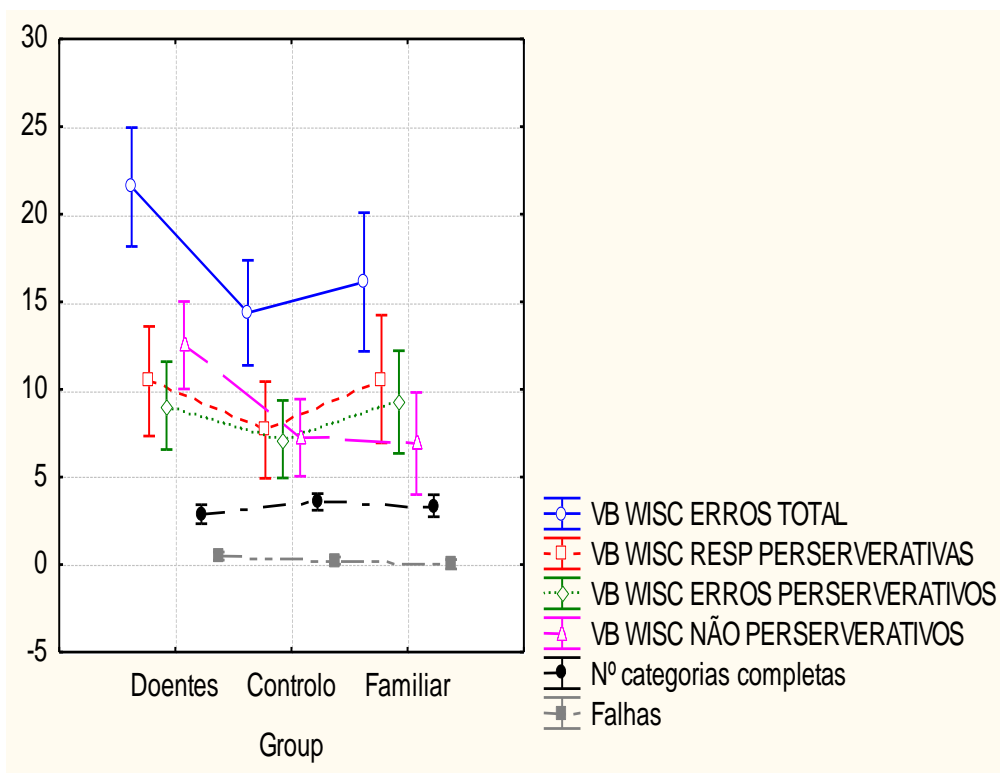


Figura 22. Resultados das pontuações nos subtestes do WCST do domínio Função Executiva nos 3 grupos em estudo.

O estudo da função executiva incluiu ainda as análises estatísticas relativas à BADS, cujos resultados se encontram representados na Figura 23.

Nesta bateria, encontrou-se uma diferença significativa entre os grupos em análise no conjunto dos subtestes, Pillai's Trace = .290,  $F(14,164) = 2.01$ ,  $p = .02$ ,  $\eta_p^2 = .015$ , com um poder de .94.

As análises univariadas evidenciaram que o efeito de grupo envolvia os subtestes BADS “Programa de Ação”,  $F = 4.24$ ,  $p = .018$ , BADS “Mapa do Zoológico”,  $F = 4.93$ ,  $p = .009$  e BADS Total,  $F = 10.85$ ,  $p < .001$ .

Os testes *post hoc* (Unequal HSD) aos vários subtestes da Bateria revelaram que, na prova “**Programa de Ação**” (BADS 2), os controlos evidenciavam maiores resultados comparativamente aos familiares ( $p = .040$ ) e ambos comparativamente aos doentes pós primeiro surto. No subteste “**Busca da Chave**” (BADS 3), verificou-se que os controlos evidenciavam maiores resultados comparativamente aos doentes pós primeiro surto e ambos comparativamente aos familiares ( $p = .05$ ).

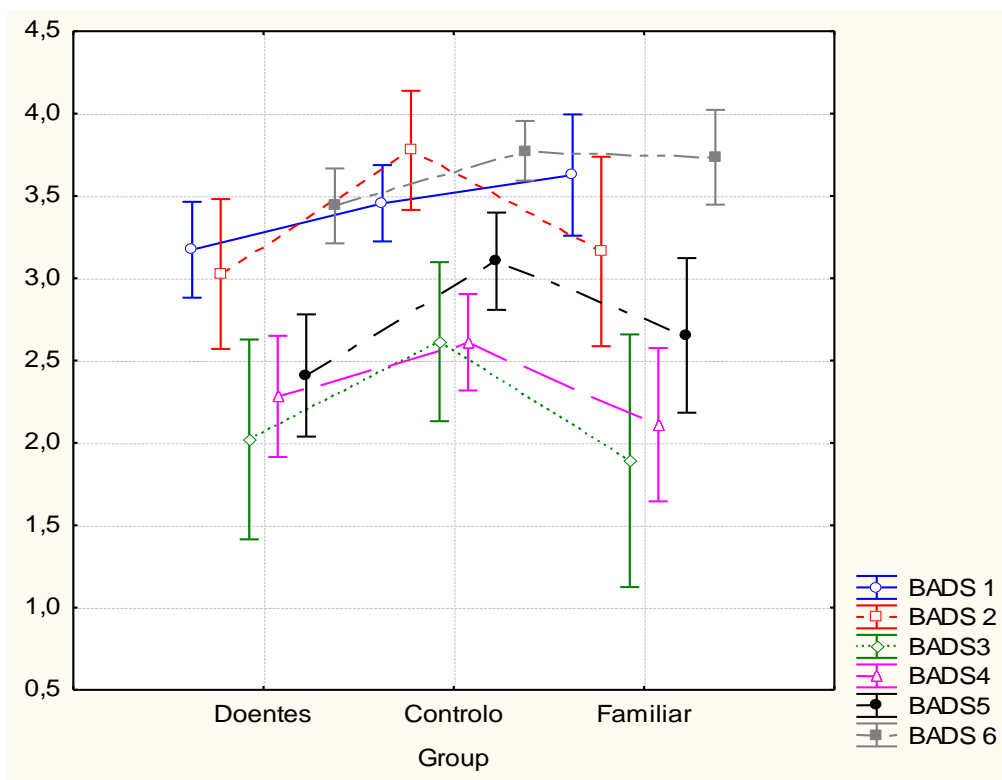


Figura 23. Resultados das pontuações nos subtestes da BADS nos três grupos em estudo.

Nas provas “**Mapa do Zoológico**” (BADS 5) e “**Teste Simplificado dos Seis Elementos**” (BADS 6) e ainda **BADS Total**, os controlos evidenciaram resultados significativamente superiores aos familiares (todos  $p < .008$ ) e ambos os grupos aos doentes pós primeiro surto (todos  $p < .006$ ).

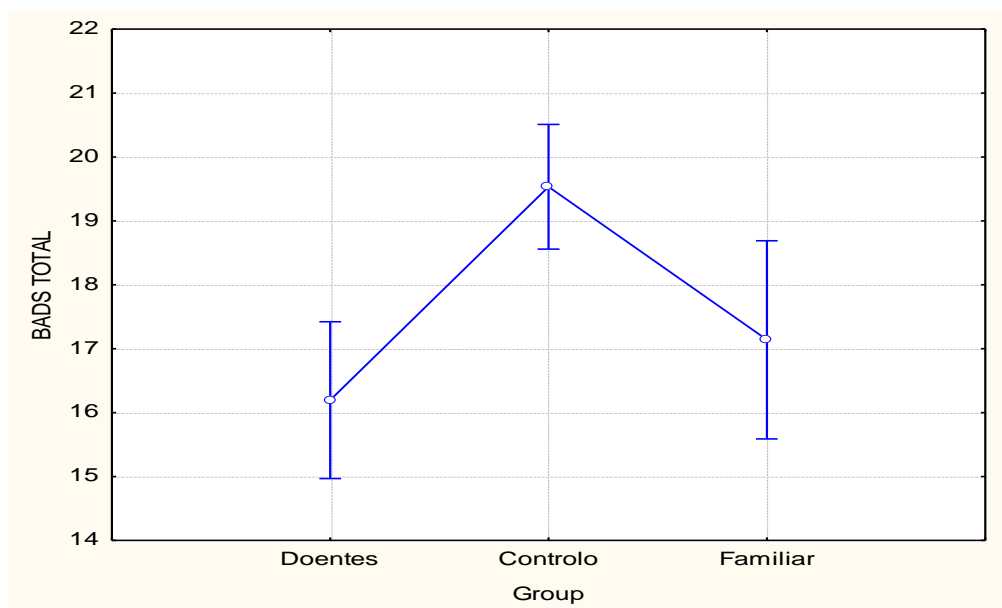


Figura 24. Resultados das pontuações totais da BADS nos três grupos em estudo.

Com o intuito de verificar a hipótese quatro, relativa à comparação entre doentes pós primeiro surto e doentes crónicos em termos de desempenho nas provas neuropsicológicas, mais uma vez, a análise foi realizada por domínios cognitivos, onde se enquadram os respetivos testes, tendo sido considerado o *Grupo* como variável independente e os resultados dos variados testes como variáveis dependentes.

No domínio **Atenção e Concentração**, não se encontrou um efeito significativo de grupo para os vários testes, Hotellings Trace = .093,  $F(4,44) = 1.021$ ,  $p = .407$ .

No domínio **Aprendizagem e Memória**, foi possível encontrar uma diferença significativa entre os grupos nos vários testes,  $F(3,45) = 3.73$ , Hotellings Trace = .248,  $p = .018$ , no entanto, as análises univariadas não permitiram estabelecer diferenças significativas entre os grupos para cada um dos testes isoladamente.

Os resultados das pontuações nos subtestes do HLVT encontram-se representados na Figura 25.

No domínio da **Função Executiva**, não se evidenciou qualquer diferença entre os grupos nos vários testes, Hotelling Trace = .114,  $F(6,41) = 0.77$ ,  $p = .59$ , e no domínio da **Velocidade de Processamento** verificou-se o mesmo resultado, Hotelling Trace = .034,  $F(2,46) = 0.87$ ,  $p = .43$ .

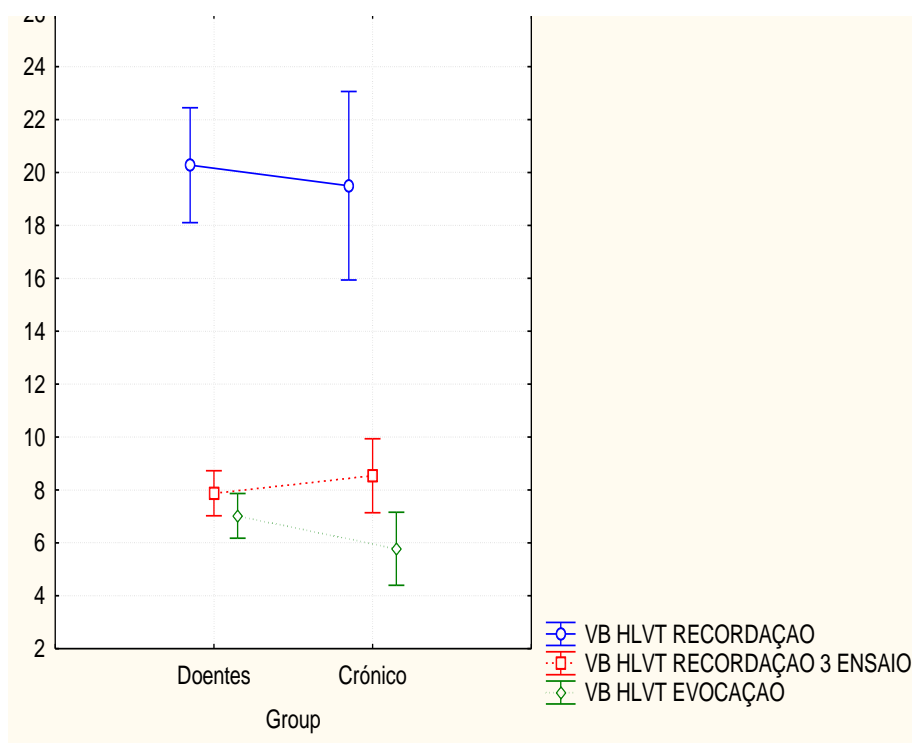


Figura 25. Resultados das pontuações dos testes do domínio Aprendizagem e Memória nos dois grupos em estudo.

Relativamente ao desempenho executivo avaliado pela BADS, não foi encontrada uma diferença entre os dois grupos em análise no conjunto dos subtestes, Hotellings Trace = .157,  $F(7,37) = .83$ ,  $p = .57$ .

Na prossecução do objetivo de aumentar o conhecimento a respeito do significado funcional do P200, efetuaram-se correlações entre a amplitude/latência do P200 e variáveis neuropsicológicas de cada um dos domínios cognitivos avaliados.

Não foram encontradas diferenças significativas relativamente à *amplitude de pico* do componente em resposta a estímulos frequentes nos vários elétrodos em função dos resultados das variadas provas neuropsicológicas.

Também não foram registadas diferenças significativas no desempenho neuropsicológico dos doentes em função das medidas de avaliação da gravidade da psicopatologia (PANSS) ou das outras variáveis clínicas.

No entanto, os Erros Não Perseverativos evidenciaram uma correlação negativa com a amplitude de P200 na condição dos estímulos *raros* no eletrodo Pz ( $r = -.453$ ,  $p = .039$ ).

Foi também encontrada uma relação positiva entre o pico do componente na condição estímulos *raros* no eletrodo Pz e os resultados no subteste “Busca da Chave” da BADS ( $r = .440$ ,  $p = .046$ ).

Quando se entrou com a *latência de pico* de P200, foram encontradas correlações negativas com as seguintes medidas neuropsicológicas: (1) os resultados do subteste Interferência de Stroop em Pz ( $r = -.489$ ,  $p = .024$ ) e em Cz ( $r = -.443$ ,  $p = .044$ ); (2) o número de Respostas Perseverativas em Cz ( $r = -.437$ ,  $p = .047$ ); (3) o número de Erros Perseverativos em Cz ( $r = -.437$ ,  $p = .048$ ), com os respetivos coeficientes de determinação ( $R^2 = .240$ ;  $R^2 = .196$ ;  $R^2 = .190$ ;  $R^2 = .190$ ) a indicar que a variância da latência de pico de P200 em Pz pode ser explicada em 24% pelos resultados da Interferência de Stroop; e em Cz pode ser explicada por sensivelmente 20% pela mesma medida neuropsicológica; em 19% em função do número de Respostas Perseverativas e em 19% em função do número de Erros Perseverativos.

Também foram encontradas correlações significativas entre a Interferência de Stroop e a latência de P200 na condição de estímulos *frequentes* no eletrodo Pz ( $r = -.518$ ,  $p = .016$ ), pelo que 26,8% da variância nesta medida pode ser explicada pelos resultados do teste acima enunciado.

Por último, apesar de também não ter constituído uma hipótese de trabalho, verificou-se que os valores de funcionamento cognitivo pré-mórbido eram bastante discrepantes entre os vários grupos, como se verifica pela Figura 26, com os doentes pós primeiro surto a apresentar um nível de funcionamento pré-mórbido significativamente inferior aos dois outros grupos em comparação, os quais se assemelhavam entre si neste aspeto.

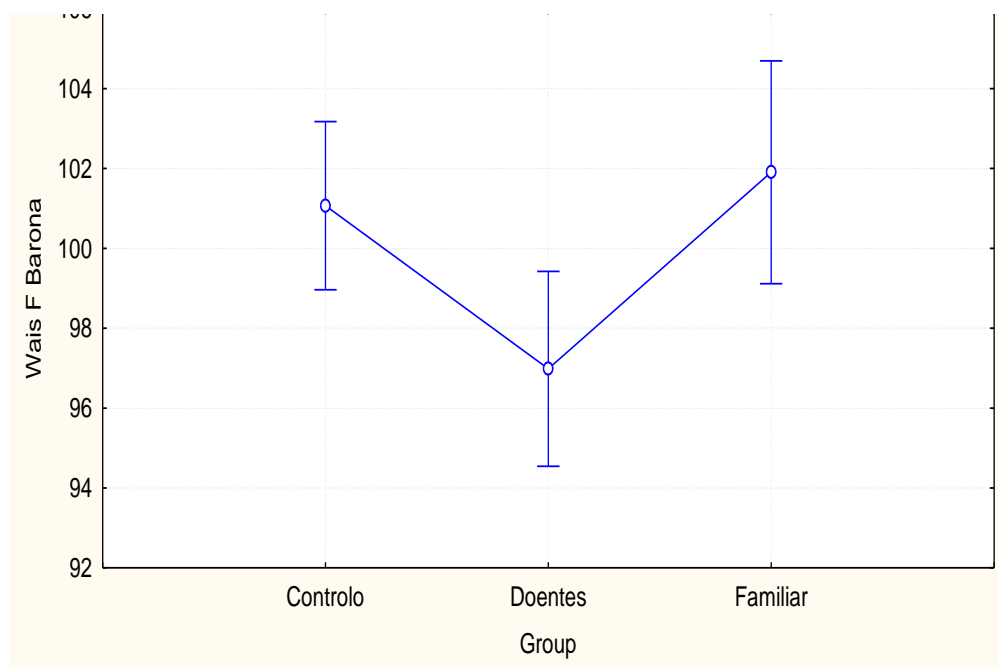


Figura 26. Resultados das pontuações do índice de Barona nos três grupos em estudo.

### 3. Discussão dos resultados

De modo análogo ao estudo I, nesta secção, irá proceder-se à interpretação dos resultados e à sua confrontação com aqueles que têm sido conhecidos através da literatura científica nesta área. Em seguida, serão elaboradas as respostas às principais hipóteses de investigação que foram colocadas neste âmbito, sendo por último debatidas algumas das limitações do estudo.

A questão do défice cognitivo nos doentes com esquizofrenia não se reveste de interesse meramente académico. Como já foi referido na revisão a respeito deste assunto, de todas as dimensões que possam ser consideradas, esta é a que melhor se correlaciona com o nível de funcionamento social, profissional, global do indivíduo,

pelo que qualquer estudo destes doentes não pode prescindir da avaliação do seu funcionamento cognitivo.

No presente trabalho empírico, procurou-se estudar o funcionamento cognitivo em doentes pós primeiro surto e doentes crónicos com esquizofrenia, comparando-os a familiares assintomáticos do primeiro grupo e a indivíduos controlo saudáveis.

Os resultados globais deste trabalho vão ao encontro daqueles que têm sido mencionados frequentemente na literatura científica. Assim, para todas as provas consideradas, verificou-se que os doentes pós primeiro surto evidenciavam piores resultados no funcionamento cognitivo, com diferenças significativas em comparação com os seus familiares assintomáticos e os controlos.

Os estudos com amostras de doentes pós primeiro surto de esquizofrenia são particularmente interessantes pelo facto de estes indivíduos, tal como já foi referido anteriormente, permitirem o estudo da cognição sem o efeito confundidor que a variável tempo e todas as circunstâncias que lhe estão associadas podem introduzir.

Analizados os resultados nos domínios que classicamente são descritos como deficitários nestes doentes, verificou-se que em todos eles, os doentes jovens, pós primeiro surto e portanto com uma curta duração da doença, apresentavam défices marcados, comparativamente aos seus familiares assintomáticos e aos indivíduos controlo saudáveis.

Um dos domínios avaliados foi o da Atenção e Concentração. Os resultados do trabalho que se apresenta vão ao encontro da literatura nesta área, pois verificou-se que os doentes jovens necessitaram de tempos significativamente superiores aos seus familiares e aos controlos para levarem a cabo as provas do TMT-A e TMT-B. Nas provas das Sequências Letras/ Números e Sequências Espaciais do WMS, os doentes pontuaram menos que os controlos.

Quando comparados com os doentes crónicos, verificou-se que não havia diferenças entre os grupos, o que é indicativo de que efetivamente o défice cognitivo não se instalará tanto em função da cronicidade, mas logo nos primeiros tempos da patologia.

Os testes que foram utilizados na avaliação da Atenção e Concentração estão bem documentados na esquizofrenia. Assim, os subtestes Sequência Letra-Número e Sequência Espacial, dão-nos indicações sobre os processos atencionais, enquanto o TMT mede essencialmente a memória de trabalho, constituindo um modelo de pesquisa visual com um componente manual-motor (no TMT-B). As tarefas envolvidas nos

TMTs exigem a capacidade de reconhecimento de símbolos, da procura visual eficiente, da sequenciação visuo-espacial adequada e uma correta integração visuo-motora, bem como uma função executiva intacta para ser levada a cabo com sucesso (DesRosiers e Kavanagh, 1987, citado por Marques-Teixeira, 2005b).

As alterações no desempenho do TMT encontram-se documentadas de modo sólido na esquizofrenia (Galynker e Harvey, 1992; Saykin et al., 1994), bem como em familiares de doentes (Pogue-Geile, Garrett, Brunke & Hall, 1991; Franke et al., 1993).

Dado que não foram encontradas quaisquer correlações significativas entre as medidas neuropsicológicas e as pontuações obtidas na escala PANSS, quer para a subescala positiva, quer para a negativa, de psicopatologia geral ou total, parece haver uma independência entre o funcionamento da atenção e da concentração e as dimensões psicopatológicas evidenciadas pelos doentes desta amostra.

A atenção, mais que uma função unitária, é um sistema modulatório de toda a cognição, pelo que não é fácil avaliá-la de modo distinto. Os estudos na esquizofrenia relatam que os doentes apresentam maiores dificuldades na alocação dos recursos atencionais para objetos relevantes, comparativamente às tarefas onde se requer apenas uma identificação dos objetos. O envolvimento do controlo executivo na aplicação e na regulação da atenção é uma explicação plausível, pelo que as alterações da atenção sustentada parecem estar ligadas à memória de trabalho. Também no que diz respeito à capacidade de vigilância, ou atenção sustentada durante um período prolongado de tempo, os doentes com esquizofrenia apresentam resultados significativamente inferiores aos indivíduos sãos (Reichenberg & Harvey, 2007), o que é replicado no presente estudo.

Por seu turno, a memória de trabalho é um recurso fundamental necessário ao funcionamento das operações cognitivas superiores, pelo que neste contexto pode considerar-se que um défice ao nível desta função poderá estar na base do défice cognitivo generalizado que se regista nestes doentes, ampliando os défices em outros domínios. As alterações da memória de trabalho, extensamente descritas na esquizofrenia, (Lee & Park, 2005) parecem não ser influenciadas de modo significativo nem por sintomas positivos nem por sintomas negativos, nem pela psicopatologia em geral (Heaton et al., 2001; Hill, Schuepbach, Herbener, Keshavan & Sweeney, 2004; Park, Püschel, Sauter, Rentsch & Hell, 1999), daí a maior parte das alterações neurocognitivas observadas nos doentes com esquizofrenia serem explicadas tendo por base um défice na capacidade de manter, durante algum tempo, a informação em estado

ativado. Neste sentido, a memória de trabalho desempenha também uma função de controlo, executiva, podendo ser enquadrada no âmbito das funções executivas.

Quanto ao domínio da Aprendizagem e Memória, os resultados deste estudo vão ao encontro dos resultados encontrados na literatura científica e que são referidos neste trabalho, ao demonstrarem que os doentes pós primeiro surto de esquizofrenia apresentavam piores desempenhos comparativamente aos grupos dos familiares e dos controlos. Mais uma vez, o funcionamento neste domínio não se diferenciou quando comparados os doentes jovens com os doentes crónicos, sugerindo de novo que o défice a este nível é estabelecido cedo na história natural da doença, não estando dependente da cronicidade própria da patologia ou dos fatores que a ela se associam.

De acordo com a literatura científica, a utilização de numerosos instrumentos que avaliam a aprendizagem, a memória verbal e não-verbal, auditiva e visual, têm colocado em evidência que os doentes com esquizofrenia apresentam défices a nível da codificação e da recuperação da informação (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Saykin et al., 1991). Segundo Green (1996), este aspeto é particularmente relevante, até porque os défices da memória verbal se encontram entre os mais importantes preditores do prognóstico funcional destes doentes.

De acordo com o estudo de Dickinson e colaboradores (2007), em todos os testes que avaliaram a capacidade de aprendizagem de listas de elementos, os doentes com esquizofrenia apresentavam desempenhos que denotavam um desvio padrão abaixo das médias obtidas pelos sujeitos sãos. Foram também descritas grandes diferenças em tarefas de memória visual (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Reichenberg & Harvey, 2007), apesar de outros estudos relatarem que os défices da memória verbal são habitualmente mais marcados, comparativamente aos défices da memória visual.

Também foi avaliado o domínio da Velocidade de Processamento. Foram utilizados os testes de Stroop Palavra e Stroop Cor para proceder à avaliação deste domínio, pois a velocidade à qual um sujeito lê palavras, medida da sua velocidade de processamento, pode ser medida utilizando estes subtestes (Golden, 1978). No estudo de Reichenberg e Harvey (2007), estes autores encontraram diferenças muito significativas ao nível do funcionamento cognitivo nesta área nos doentes com esquizofrenia.

Os resultados encontrados com os grupos estudados evidenciaram que os doentes pós primeiro surto funcionam de modo mais lento no processamento da informação, comparativamente aos seus familiares assintomáticos e aos controlos. Esta



diferença entre os grupos não parece particularmente relevante se for tida em atenção a importância que os antipsicóticos desempenham nesta função, aumentando a velocidade de processamento.

Existe alguma literatura (Green et al., Keefe, Silva, Perkins & Lieberman, 1999; Lee, Thompson & Meltzer, 1994; Purdon et al., 2000) que refere um ligeiro efeito benéfico dos antipsicóticos no desempenho destes doentes, sobretudo dos fármacos de segunda geração de ação em contraponto aos de primeira geração, mas esta não é uma questão resolvida. Torna-se muito complicado extrair conclusões generalizáveis quando os estudos incidem sobre populações muito diversas, com diferentes metodologias e utilizando diferentes testes de avaliação cognitiva. O estudo de amostras de grandes dimensões, com a utilização de baterias de avaliação neuropsicológica mais compreensíveis e sem a influência das grandes indústrias farmacêuticas poderá, futuramente, trazer novos dados a esta questão.

Estes resultados assumem particular importância uma vez que foi realizada a correção dos valores em função da idade, dado saber-se atualmente que o P200 é um dos raros PRE cuja amplitude aumenta com a idade. Neste contexto, poderá admitir-se que a idade, ao introduzir alterações na velocidade de processamento da informação, o faz de modo semelhante para ambos os tipos de estímulos.

Curiosamente, no entanto, os controlos mostraram um pior desempenho nestas provas do que os familiares assintomáticos dos doentes, o que não deixa de constituir um achado curioso.

Mais uma vez, não foram encontradas diferenças entre os doentes jovens e os doentes crónicos a este nível. Este facto também é significativo, se tivermos em atenção que enquanto os doentes pós primeiro surto têm em média sensivelmente dois anos de duração da doença, os doentes crónicos têm uma duração 10 vezes maior, parecendo que o efeito cumulativo dos antipsicóticos ao longo do tempo não será significativo a este nível.

Por outro lado, dado que os doentes com esquizofrenia evidenciam défices na sua capacidade para processar nova informação de modo rápido e eficiente e sabendo que este atingimento acaba por afetar outras áreas do funcionamento cognitivo, tais como a codificação e a recuperação da informação, que se tornam conseqüentemente mais lentas, poderá pensar-se nos efeitos que este atraso na velocidade de processamento introduzirá na avaliação dos restantes resultados da avaliação cognitiva.

O domínio das Funções Executivas foi também avaliado neste trabalho.

As funções executivas foram avaliadas utilizando um conjunto alargado de instrumentos: Stroop Palavra/Cor, Stroop Interferência, WCST e BADS. Deste modo, pretendeu-se utilizar um conjunto abrangente de instrumentos de avaliação, que refletissem da forma mais eficaz a multidimensionalidade das funções executivas.

Na realidade, as tarefas subjacentes ao desempenho adequado no WCST são muito complexas, envolvendo operações cognitivas distintas (indução de regras, mudanças de regras e monitorização do desempenho). A natureza destes processos ainda está pouco esclarecida, mas o desempenho no teste depende também do desempenho da memória de trabalho, cujo défice concorre para a ocorrência de erros perseverativos. Em termos gerais, duas grandes medidas são habitualmente retiradas para a avaliação do desempenho dos indivíduos, o número de erros perseverativos e o número de categorias encontradas que permitem avaliar a capacidade de abstração e a capacidade de flexibilidade cognitiva (Marques-Teixeira, 2005b). O teste de WCST é especialmente útil na avaliação da capacidade dos indivíduos utilizarem o contexto para procederem a uma inibição atencional, medindo a focagem da atenção através da interferência. A BADS é uma bateria com validade ecológica, dado que emprega subtestes que tentam reproduzir algumas tarefas levadas a cabo pelos indivíduos na vida do dia-a-dia, pelo que manifestamente reflete de forma mais eficaz a repercussão no comportamento das disfunções a nível do lobo pré-frontal.

Na globalidade dos instrumentos de avaliação, os doentes pós primeiro surto apresentaram desempenhos significativamente inferiores aos seus familiares e aos controlos e, novamente, a amostra dos doentes jovens não se diferenciou da dos doentes crónicos.

Tendo em consideração a globalidade dos resultados deste trabalho, existem duas considerações que são óbvias: por um lado, os doentes pós primeiro surto evidenciam, apesar da curta duração da patologia, défices cognitivos bastante marcados que os diferenciam quer dos seus familiares assintomáticos, quer dos sujeitos controlo.

Os resultados corroboram os dados da literatura científica, segundo a qual muitas destas dimensões cognitivas poderão constituir putativos endofenótipos da esquizofrenia, pois diferenciam os doentes dos controlos sãos e evidenciam características de elevada hereditabilidade. Assim, verifica-se que, de forma análoga a outros estudos já referidos neste trabalho, os familiares assintomáticos em primeiro grau destes doentes apresentam défices que também os diferenciam dos indivíduos controlo, apesar destes apresentarem um menor nível de gravidade. Este dado favorece

a visão dos défices da cognição como elementos patológicos dependentes, em grande parte, da informação genética transmitida.

O grupo dos doentes pós primeiro surto não se diferencia, em todos os domínios considerados, do grupo dos doentes crónicos, evidenciando antes um perfil semelhante de défices, quer em termos de tipo de função atingida, quer na gravidade destes mesmos défices.

Portanto, apesar da ênfase de Kraepelin na deterioração das capacidades cognitivas para além dos estádios iniciais da patologia, a maior parte dos estudos longitudinais parece suportar a abordagem neurodesenvolvimental, mais do que neurodegenerativa, da esquizofrenia (Malaspina, 2006; Rapoport, Addington & Frangou, 2005) e este trabalho também é portador de dados que podem ser interpretados no âmbito desta conceção da esquizofrenia.

Dito de outro modo, pode afirmar-se que os resultados deste estudo podem contribuir para a fundamentação da hipótese neurodesenvolvimental da esquizofrenia. Esta abordagem etiológica considera que erros geneticamente informados da programação genética relativa ao desenvolvimento do sistema nervoso central interagem com fatores lesionais ambientais podendo ficar silenciosas enquanto manifestação produtiva, mas estando já patentes sob a forma de défices cognitivos.

Neste trabalho empírico, também não foram registadas diferenças significativas no desempenho neuropsicológico dos doentes em função das medidas de avaliação da gravidade da psicopatologia (PANSS) ou das outras variáveis clínicas.

Este resultado introduz outra questão que importa abordar e que diz respeito à interface entre as dimensões do défice cognitivo e da psicose na esquizofrenia. Os trabalhos de revisão têm vindo a confirmar a existência de relações fracas ou mesmo nulas entre a gravidade dos sintomas psicóticos e as medidas habituais de avaliação cognitiva (Andreasen et al., 2005; Dominguez, Viechtbauer & Simons, 2009; Ragland, Yoon, Minzenberg & Carter, 2007; Ventura, Thames, Wood, Guzik & Hellemann, 2010).

Apesar da relação entre funcionamento neuropsicológico e prognóstico funcional apresentar uma grande relevância, esta aparente dissociação é de difícil compreensão quando se parte do princípio que estamos a avaliar uma só entidade mórbida que, entretanto, origina processos que não se encontram relacionados. Assim, existe um grupo minoritário de doentes com esquizofrenia que evidenciam capacidades

cognitivas preservadas ou normais, nos quais a gravidade dos sintomas positivos e negativos não se distingue dos doentes cognitivamente atingidos (Palmer et al., 1997).

Alguns investigadores nesta área colocaram a hipótese de serem os mecanismos cognitivos os substratos para o aparecimento dos sintomas psicóticos. Estes mecanismos incluiriam uma incapacidade para integrar os dados sensoriais comparativamente a representações já adquiridas previamente (Gray, Feldon, Rawlins, Hemsley & Smith, 1991; Emsley et al., 2005) ou, de acordo com Frith (1992, 2005), os sintomas psicóticos poderiam surgir da falência na monitorização cognitiva em relação aos pensamentos autogerados e em relação à experiência do próprio compreendidos como de causa externa. A fenomenologia paranoide poderia assim ficar explicada pela atribuição persistente dos acontecimentos internos a causas do mundo exterior (Bentall, Corcoran, Howard, Blackwood & Kinderman, 2001), do mesmo modo que um viés prematuro na tomada de decisões poderia contribuir também para o desenvolvimento de delírios (Garety & Freeman, 1999). Todas estas teorias colocam a disfunção cognitiva no cerne do aparecimento dos sintomas psicóticos.

No entanto, existem variadas patologias do sistema nervoso central onde o atingimento cognitivo é marcado e que não evidenciam sintomas psicóticos assinaláveis, como a demência fronto temporal ou a doença de Parkinson, pelo que a aceitação da etiologia cognitiva dos sintomas psicóticos tem de ser reequacionada.

Por outro lado, a natureza desta interface torna-se ainda mais complexa ao considerarmos que os défices cognitivos persistem nos doentes mesmo após o tratamento eficaz dos sintomas psicóticos com os fármacos indicados (Elvevag & Goldberg, 2000).

Estes dados, bem com os resultados do presente estudo, demonstram que a dimensão psicose não está direta ou proporcionalmente relacionada com a dimensão do défice cognitivo nas perturbações do sistema nervoso central, sendo antes uma dimensão que intersecciona outros aspetos do funcionamento global dos indivíduos com esquizofrenia.

Assim, apesar de já não existirem dúvidas quanto à natureza intrínseca do défice cognitivo na esquizofrenia, o qual se constitui como um dos mais importantes preditores da funcionalidade destes doentes, muitas das questões ainda por resolver constituem motivos incontornáveis para a necessidade de continuar e aprofundar a investigação nesta área da esquizofrenia.

## Capítulo VIII. Discussão geral e conclusões finais

A esquizofrenia continua a ser a mais devastadora de todas as psicoses funcionais sendo também aquela que mais dificuldades e, simultaneamente, maior fascínio desperta nos profissionais.

O desejo de compreender melhor esta grave psicose e a sua patofisiologia subjacente tem originado, nas últimas décadas, uma miríade de estudos. Entre estes, variados trabalhos empíricos, utilizando diversas metodologias que têm suportado a noção de se tratar de uma patologia de causalidade multifatorial, resultante da interação de fatores genéticos e ambientais, mas onde os primeiros desempenham um papel primordial. No entanto, sabendo-se atualmente que existe um número elevado de genes candidatos de pequeno efeito, continua a desconhecer-se ao certo qual o património genético envolvido na patologia e que mecanismos lhe estão associados.

Os estudos levados a cabo na área da esquizofrenia têm permitido retirar um número limitado de conclusões seguras devido à característica major que esta patologia evidencia: a heterogeneidade. A heterogeneidade da esquizofrenia encontra-se a todos os níveis considerados: psicopatológicos, fenotípicos, no curso, no prognóstico, a nível genético e laboratorial.

Esta questão tem vindo a ser o maior entrave na vasta investigação existente, tendo até à data enviesado a generalidade dos estudos.

A investigação da esquizofrenia precisa, assim, de incluir esta sua característica *major*, mas simultaneamente de a desconstruir através da determinação de grupos de estudo mais homogêneos que reflitam de forma mais próxima os mecanismos fisiopatológicos subjacentes que permitam o estabelecimento de tratamentos específicos e de prognósticos fiáveis.

Esta é a estratégia endofenotípica que tem sido amplamente explorada nos últimos anos, com resultados interessantes no conhecimento da esquizofrenia e que visa determinar a existência de estruturas mensuráveis quantitativamente que representem fenótipos intermédios e cuja estrutura genética de base seja hipoteticamente também mais simples.

Uma das áreas onde mais se tem investido neste tipo de investigação é a dos PRE.

A investigação na área dos PRE reúne características interessantes na procura de endofenótipos: além de técnica temporalmente precisa no estudo do processamento da informação, é ainda não invasiva e de fácil manuseio quer para os técnicos, quer para os examinandos.

Acresce o facto de as relações entre os PRE e as distintas funções cognitivas, que se encontram alteradas na esquizofrenia, contribuírem para a compreensão mais profunda da patofisiologia da esquizofrenia.

Todas estas questões foram fortemente motivadoras para a escolha da área de realização deste trabalho empírico.

O presente estudo é um dos raros trabalhos desenvolvidos com jovens pós primeiro surto de esquizofrenia, onde se estuda um componente ainda mal conhecido e em relação ao qual os estudos são escassos e equívocos, o P200.

Assim, o estudo foi realizado em quatro amostras diferentes de indivíduos (doentes pós primeiro surto, respetivos familiares assintomáticos, doentes crónicos e controlos saudáveis), mas a característica mais significativa é que incluiu um grupo de jovens com esquizofrenia, logo após o primeiro surto da doença e, portanto, doentes cujo funcionamento cerebral não foi amplamente afetado pelos efeitos das medicações, da cronicidade, das alterações de condições de estimulação intelectual ou outros que pudessem enviesar a interpretação dos resultados.

O dado mais significativo que foi obtido diz exatamente respeito à demonstração de existência de alterações ao nível da amplitude de pico do P200 em resposta a estímulos frequentes. Assim, demonstrou-se que, em resposta a estímulos frequentes, o componente P200 surge muito diminuído nos doentes pós primeiro surto comparativamente aos seus familiares são e aos indivíduos controlo, o que sugere tratar-se de uma característica diferenciadora da esquizofrenia relativamente aos indivíduos normais.

Os familiares assintomáticos evidenciaram valores de amplitudes intermédias entre os dois grupos, sugerindo a existência de mecanismos genéticos de base ao aparecimento destas anomalias.

O facto desta anomalia se verificar com as mesmas características e com a mesma magnitude no grupo dos doentes pós primeiro surto e dos doentes crónicos traduz ausência de efeito da cronicidade da patologia sobre o comportamento do componente, dado que parcialmente contribui para assumir a estabilidade deste

componente no tempo, característica fundamental na sua consideração como endofenótipo putativo.

Estes achados têm implicações importantes para o estudo da esquizofrenia e para a compreensão dos seus mecanismos patofisiológicos associados, podendo orientar estudos genéticos na área dos endofenótipos neurofisiológicos (Anokhin, Vedeniapin, Heath, Korzyukov & Boutros, 2007).

Sabe-se que os PRE refletem os efeitos pós-sinácticos de neurotransmissores que são libertados a nível cortical, tais como o GABA e o glutamato, bem como os efeitos modulatórios indiretos de outros neurotransmissores, tais como a serotonina e a acetilcolina.

A vivência diária no meio ambiente e psicossocial repleto de estímulos exige a realização de um processamento integrado de um número elevadíssimo de *inputs*. Para que se realize de modo adequado, tem que existir eficiência a nível automático, pré-atentivo, por forma a inibir respostas redundantes a estímulos irrelevantes e, consequentemente, a alocação automática de recursos neuronais para o processamento dos estímulos relevantes. Os doentes com esquizofrenia exibem anomalias nos níveis automáticos e nos níveis de maior complexidade de processamento informativo, os quais são determinantes da disfunção psicossocial. Os resultados do presente trabalho comprovam a importância dos estudos dos componentes prévios ao P300 no estudo da esquizofrenia, no sentido de compreender melhor as anomalias a nível do processamento cognitivo desde os níveis mais básicos até aos níveis de maior complexidade.

A avaliação cognitiva destas quatro amostras demonstrou também de forma robusta a existência de disfunção cognitiva grave logo nas primeiras etapas da doença, com diferenças significativas em relação ao grupo dos controlos e com resultados quantitativamente intermédios nos familiares são dos doentes jovens, em todos os domínios considerados atingidos nesta patologia. Uma vez mais, este padrão de resultados aponta para a existência de substrato genético na transmissão destas características funcionais, o que corrobora outros estudos onde estes domínios são considerados endofenótipos putativos.

Verificou-se que a latência de P200 se correlacionava positivamente com os resultados obtidos nos testes de Stroop Interferência, WCST Erros Perseverativos e WCST Respostas Perseverativas. Estes resultados dizem respeito ao funcionamento executivo e o facto de aumentarem enquanto aumenta a latência do componente também

será a favor de se considerar que nestes doentes existe uma grande dificuldade em seleccionar informação relevante do meio. De notar que este componente tem a vantagem de se tratar de um índice atento cujos mecanismos neuronais subjacentes podem ser analisados sem uma resposta assinalável dos sujeitos. Portanto, será um índice menos dependente do estado motivacional dos sujeitos, ou do seu grau de compreensão das tarefas.

Logo, estes resultados consolidam a conceção do P200 como um componente cuja alteração estará diretamente relacionada com a dificuldade dos doentes em distinguir informação relevante da informação redundante.

O presente trabalho apresenta também algumas limitações que importa reconhecer: assim, o estudo de doentes em fase produtiva ativa da patologia seria importante para consolidar dados em relação à estabilidade do componente no tempo e em diversos estados sintomáticos. A investigação em doentes com esta grave patologia é, no entanto, difícil, dadas as idiossincrasias da mesma e a cativação de doentes para os estudos é tarefa exigente. Foram, entretanto, recolhidos alguns dados nesse sentido, que oportunamente serão tratados.

A verificação mais robusta das condições necessárias e suficientes para a definição do P200 como candidato a endofenótipo, como já foi referido, teria implicado o seu estudo em amostras de indivíduos em risco acrescido de desenvolvimento desta patologia, o estudo em indivíduos em fase ativa da sua patologia, e em amostras de outros grupos patológicos, nomeadamente nas patologias onde se conhece algum grau de sobreposição fenomenológica e genética. Apesar de estes poderem constituir limitações ao presente estudo, a continuidade deste trabalho poderá resolver as questões que estão pendentes.

Outra das limitações que deve ser referida diz respeito ao número de doentes crónicos que acederam a participar na recolha de dados neurofisiológicos. O facto de se tratar de um pequeno número de elementos limita a possibilidade de generalizações seguras, apesar do interesse dos resultados que foram obtidos. Na realidade, os grupos dos doentes pós primeiro surto e dos doentes crónicos não evidenciaram diferenças a nível estatístico, quer nas variáveis de natureza neurofisiológica, quer nas variáveis de natureza neurocognitiva. Este resultado levanta a questão de que muito provavelmente as alterações que se verificaram a este nível são precoces no curso da doença, parecendo manter-se incólumes ao efeito da cronicidade.



A variável escolaridade não foi emparelhada completamente entre as amostras. No que diz respeito aos estudos do desempenho cognitivo, contornou-se este possível enviesamento utilizando-a como covariante nos estudos estatísticos inferenciais. No estudo neurofisiológico, a sua possível influência nos resultados é irrelevante, dado que se estava a estudar um componente representativo de processos cognitivos muito básicos, atentos precoces, onde o efeito da escolaridade não será de prever.

Ainda outra limitação diz respeito à representatividade do género feminino nas amostras clínicas. Apesar da distribuição de indivíduos do sexo feminino e do sexo masculino corresponder às expectáveis, tendo em conta a incidência predominante da patologia no género masculino, a obtenção de um maior número de elementos femininos teria permitido o emparelhamento das amostras e uma melhor compreensão das idiosincrasias dos PRE, em particular do P200, bem como do funcionamento cognitivo diferenciado em relação a esta variável.

As limitações aqui consideradas constituem, na realidade, fatores motivadores para a prossecução do estudo nesta área, melhorando e refinando aspetos que não são devidamente acautelados quando se inicia um trabalho empírico.

Por outro lado, apesar de os dados corroborarem e contribuírem para a fundamentação existente a respeito dos mecanismos patofisiológicos subjacentes ao P200, não foi possível concluir com segurança o seu significado funcional. Para tal, contribuíram a escassez de informação prévia, bem como a ausência de resultados relevantes nas correlações entre as variáveis neuropsicológicas e neurofisiológicas. De notar que estas variáveis se situam em níveis muito distintos quer do funcionamento cerebral, quer da capacidade de aferição pelas técnicas utilizadas e, portanto, as relações entre elas teriam que ser forçosamente cautelosas e especulativas.

Todos os resultados que foram obtidos podem ser integrados na corrente de informação que tem sido conseguida nos últimos anos e que conferem robustez à teoria neurodesenvolvimental da esquizofrenia, que se tem vindo a tornar cada vez menos um exercício de especulação e mais uma conjugação coerente de dados neurocientíficos. Esta abordagem etiológica reúne dados fundamentalmente de três fontes de informação. Por um lado, dos estudos que relacionam o risco de desenvolvimento de esquizofrenia com múltiplos genes envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso central (Arnold, Talbot & Hahn, 2005; Arnold, Siegel-Bartelt, Cytrynbaum, Teshima & Schachar, 2001), os que relacionam aquele risco com complicações prenatais (Clarke, Harley & Cannon, 2006) e, por último, os estudos que evidenciam a existência de

alterações na estrutura cerebral antes do início conspícuo da patologia, tipicamente na adolescência e início da idade adulta (Pantelis et al., 2005).

Concluindo e simultaneamente voltando ao início do trabalho, o problema maior na investigação da esquizofrenia foi e continua a ser a sua característica verdadeiramente nuclear: a heterogeneidade. A heterogeneidade desta complexa patologia é bem patente em múltiplos domínios quer estes sejam temporais (transversais e longitudinais), clínicos e psicopatológicos, genéticos, neuropsicológicos, neurofisiológicos ou outros.

Deste modo, os numerosos trabalhos que têm sido desenvolvidos dizem respeito, com certeza, a entidades patológicas distintas, o que mantém e amplia a aparente heterogeneidade da esquizofrenia.

Torna-se necessário, assim, diminuir esta elevada complexidade, desconstruindo a patologia em estruturas mais simples e mais próximas dos mecanismos fisiopatológicos que lhe são subjacentes.

O presente estudo empírico tenta dar alguma contribuição neste sentido, ao definir a presença de uma característica neurofisiológica alterada nestes doentes que, futuramente, poderá ajudar a definir grupos mais homogéneos de indivíduos e, deste modo, permitir o estudo mais dirigido da doença.

Serão necessários mais estudos, com amostras maiores e com técnicas progressivamente mais finas, que possibilitem retirar toda a informação que este tipo de dados pode fornecer.

Em súpula, as conclusões gerais a extrair deste trabalho são:

- (1) O componente P200 dos PRE evidencia uma diminuição significativa da amplitude nos elétrodos da linha média em resposta aos estímulos frequentes nos doentes com esquizofrenia, comparativamente aos controlos;
- (2) Os familiares assintomáticos evidenciam o mesmo tipo de alteração, mas de magnitude intermédia comparativamente aos doentes e aos controlos;
- (3) Os doentes pós primeiro surto e os doentes crónicos evidenciam anomalias semelhantes deste componente em termos quantitativos e qualitativos, pelo que o componente poderá perfilar-se como um marcador estável de traço;
- (4) A amplitude de P200 em resposta a estímulos alvo não parece ser diferente nos vários grupos;

- (5) Também não se evidenciaram diferenças significativas relativamente às latências deste componente, em qualquer das condições, nos vários elétrodos da linha média;
- (6) Cognitivamente os doentes pós primeiro surto evidenciam défices significativos nos domínios da atenção e concentração, aprendizagem e memória, velocidade de processamento e funções executivas;
- (7) Os seus familiares assintomáticos apresentam o mesmo perfil de défices mas de menor magnitude;
- (8) Os doentes pós primeiro surto não se distinguem dos doentes crónicos em termos de desempenho cognitivo em todos os domínios estudados;
- (9) A amplitude do componente P200 em resposta a estímulos frequentes reúne, assim, algumas características que permitem considerá-lo um endofenótipo putativo da esquizofrenia.

## Referências Bibliográficas

- Abbruzzese, M., Ferri, S., Scarone, S. (1997). The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive-compulsive disorder and in patients with schizophrenia: a double dissociation experimental finding. *Neuropsychologia*, 35, 907-912.
- Addington, J., Addington, D. (1991). Positive and negative symptoms of schizophrenia. Their course and relationship over time. *Schizophrenia Research*, 5, 51-60.
- Addington, J., Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27, 188-192.
- Adityanjee, U., Aderibigbe, Y.A., Theodoridis, D., Vieweg, W.V.R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 437-448.
- Adler, G., Adler, J. (1989). Influence of stimulus intensity on AEP components in the 80- to 200-millisecond latency range. *Audiology*, 28, 316-324.
- Adler, G., Gattaz, W.F. (1993). Auditory evoked potentials in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 242, 357-361.
- Adler, L.E., Freedman, R., Ross, R.G., Olincy, A., Waldo, M.C. (1999). Elementary phenotypes in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 8-18.
- Adler, L.E., Olincy, A., Cawthra, E.M., McRae, M.A., Harris, J.G., Nagamoto, H.T., et al. (2004). Varied Effects of Atypical Neuroleptics on P50 Auditory Gating in Schizophrenia Patients. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1822-1828.
- Adler, L.E., Pachtman, E., Franks, R.D., Pecevic, M., Waldo, M.C., Freedman, R. (1982). Neurophysiological evidence for a defect in neural mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 17, 639-654.
- Adler, L.E., Waldo, M.C. (1991) Counterpoint: sensory gating - hippocampal model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 19-24.
- Adler, L.E., Waldo, M.C., Freedman, R. (1985). Neurophysiological studies of sensory gating in schizophrenia: comparison of auditory and visual responses. *Biological Psychiatry*, 20, 1284-1296.
- Adler, L.E., Waldo, M.C., Tatcher, A., Cawthra, E., Baker, N., Freedman, R. (1990). Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 3, 131-138.
- Agerbo, E., Byrne, M., Eaton, W.W., Mortensen, P.B. (2004). Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61, 28-33.
- Ahveninen, J., Jääskeläinen, I., Osipova, D., Huttunen, M., Ilmoniemi, R.J., Kaprio, J., et al. (2006). Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60, 612-620.

- Alain C., Woods, D.L., Covarrubias, D. (1997). Activation for duration-sensitive auditory cortical fields in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 104, 531-539.
- Alain, C., Woods, D. (1997). Attention modulates auditory pattern memory as indexed by event-related brain potentials. *Psychophysiology*, 34, 534-546.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H., Kahn, R.S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- Aleman, A., Kahn, R.S., Selten, J.P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 60, 565-571.
- Alho, K., Tervaniemi, M., Huotilainen, M., Lavikainen, J., Tiitinen, H., Ilmoniemi, R.J., et al. (1996). Processing of complex sounds in the human auditory cortex as revealed by magnetic brain responses. *Psychophysiology*, 33, 369- 375.
- Alho, K. (1992). Selective attention in auditory processing as reflected by event-related brain potentials. *Psychophysiology*, 29, 247-263.
- Allardyce, J., Suppes, T., van Os, J. (2007). Dimensions and the psychosis phenotype. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 16, S34-S40.
- Allen, A.J., Griss, M.E., Folley, B.S, Hawkins, K.A., Pearlson, G.D. (2009). Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research*, 109, 24-37.
- Almasy, L. Blangero, J. (2001). Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 42-44.
- Altman, D.G. (1999). Practical statistic for medical research. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Amenedo, E., Escera, C. (2000). The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioural perception. *European Journal of Neuroscience*, 12, 2570-2574.
- American Psychiatric Association (2002). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revised (DSM-IV-TR)*. Washington: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2002). *Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais*. 4ª edição (texto revisto). Lisboa: Climepsi Editores.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition*. Washington: American Psychiatric Association.
- Anderer, P., Semlitsch, H.V., Saletu, B. (1996). Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of NI, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 99, 458-472.
- Ando, J., Ono, Y., Wright, M.J. (2001). Genetic Structure of spatial and verbal working memory. *Behavioral Genetics*, 31, 615-624.

- Andreasen, N.C. (1997). The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophrenia Research*, 28, 105-109.
- Andreasen, N.C. (2007). DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 108-112.
- Andreasen, N.C. (Ed.). (2004). *Research Advances in Genetics and Genomics. Implications for Psychiatry*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.
- Andreasen, N.C., Arndt, S., Allinger, R., Miller, D., Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings and mechanism. *Archives of General Psychiatry*, 52, 341-351.
- Andreasen, N.C., Black, D.W. (2001). Schizophrenia. In: Andreasen, N.C., Black, D.W. *Introductory Textbook of Psychiatry*. 3<sup>rd</sup> edition. (pp. 211-250). Washington: American Psychiatric Publishing.
- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry*, 162, 441-449.
- Andreasen, N.C., Flaum, N.C., Swayze, V.W., Tyrell, G., Arndt, S. (1990). Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Archives of General Psychiatry*, 47, 615-621.
- Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Miller, D.D., Wassink, T., Flaum, M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological Psychiatry*, 46, 908-920.
- Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L.L., et al. (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamo-cerebellar circuitry. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 93, 9985-9990.
- Andreasen, N.C., Olsen, S.A. (1982.) Negative vs. positive schizophrenia: definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39, 789-794.
- Andreasen, N.C., Paradiso, S., O'Leary, D.S. (1998). "Cognitive Dysmetria" as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24, 203-218.
- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 330, 1483-1485.
- Anokhin, A.P., Todorov, A.A., Madden, P.A., Grant, J.D., Heath, A.C. (1999). Brain event-related potentials, dopamine D2 receptor gene polymorphism, and smoking. *Genetic Epidemiology*, 17 (Suppl.), S37-s42.
- Anokhin, A.P., Vedeniapin, A.B., Heath, A.C., Korzyukov, O., Boutros, N.N. (2007). Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study. *Schizophrenia Research*, 89, 312-319.

- Anokhin, A.P., Vedeniapin, A.B., Sirevaag, E.J., Bauer, L.O., O'Connor, S.J., Kuperman, S., et al. (2000). The P300 brain potential is reduced in smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 149, 409-413.
- Arajärvi, R., Suvisaari, J., Suokas, J., Schreck, M., Haukka, J., Hintikka, J., et al. (2005). Prevalence and diagnosis of schizophrenia based on register, case record and interview data in an isolated Finnish birth cohort born 1940-1969. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 40, 808-816.
- Arango, C., Moreno, C., Martinez, S., Parellada, M., Desco, M., Moreno, D., et al. (2008). Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 341-353.
- Arango, C., Summerfelt, A., Buchanan, R.W. (2003). Olanzapine Effects on Auditory Sensory Gating in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2066-2068.
- Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G., Munk-Jorgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry*, 187, 510-515.
- Arion, D., Unger, T., Lewis, D.A., Levitt, P., Mirnics, K. (2007). Molecular Evidence for Increased Expression of Genes Related to Immune and Chaperone Function in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 62, 711-721.
- Arndt, S., Andreasen, N.C., Flaum, M., Miller, D., Nopoulos, P. (1995). A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia - Prediction and patterns of change. *Archives of General Psychiatry*, 52, 352-360.
- Arnold, P.D., Siegel-Bartelt, J., Cytrynbaum, C., Teshima, I., Schachar, R. (2001). Velo-cardio-facial syndrome: implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 354-362.
- Arnold, S.E., Talbot, K., Hahn, C.G. (2005). Neurodevelopment, neuroplasticity, and new genes for schizophrenia. *Progress in Brain Research*, 147, 319-345.
- Arranz, M.J., de Leon, J. (2007). Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Molecular Psychiatry*, 12, 707-747.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, TE. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., Murray, R.M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 184, 110-117.
- Asarnow, R.F., Nuechterlein, K.H., Subotnik, K.L., Fogelson, D.L., Torquato, R.D., Payne, D.L., et al. (2002). Neurocognitive Impairments in Nonpsychotic Parents of Children with Schizophrenia and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1053-1060.
- Ascher-Svanum, H., Faries, D.E., Zhu, B., Ernst, F.R., Swartz, M.S., Swanson, J.W. (2006). Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 453-460.

- Aylward, E., Walker, E., Bettes, B. (1984). Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 430-459.
- Baddeley, R., Abbot, L.F., Booth, M.C.A., Sengpiel, F., Freeman, T., Wakeman, E.A., et al. (1997). Responses of neurons in primary and inferior temporal visual cortices to natural scenes. *Proceedings of the Royal Society, Series B*, 264, 177-1783.
- Badner, J.A., Gershon, E.S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7, 405-411.
- Bahramali, H., Lim L.C., Rennie C., Meares R., Gordon E. (2001). ERPs associated with and without an "orienting reflex" in patients with schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, 108, 163-174.
- Barak, Y, Knobler, C.Y., Aizenberg, D. (2004). Suicide attempts among elderly schizophrenic patients: a 10-year case-control study. *Schizophrenia Research*, 71, 77-81.
- Barbosa, F., Peixoto, B., Silveira, C. (2011). Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS): dados normativos portugueses e indicadores psicométricos. *Revista Saúde Mental*, XIII, 6, 21-27.
- Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A., Noll, D.C., et al. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication naive patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 280-288.
- Barkus, E., Stirling, J., Hopkins, R., McKie, S., Lewis (2007). Cognitive and neural process in non-clinical auditory hallucinations. *British Journal of Psychiatry (Suppl)*, 51, s76-s81.
- Barnes, T.R., Mutsatsa, S.H., Hutton, S.B., Watt, H.C., Joyce, E.M. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 88, 237-242.
- Barnett, J.H., Heron, J., Ring, S.M., Golding, J., Goldman, D., Xu, K., Jones, P.B. (2007). Gender-specific effects of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on cognitive function in children. *American Journal of Psychiatry*, 164, 142-149.
- Barnett, J.H., Jones, P.B., Robbins, T.W., Muller, U. (2007). Effects of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Molecular Psychiatry*, 12, 502-509.
- Barona, A., Reynolds, C., Chastin, R. (1984). A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS-R. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 885-887.
- Bartels, S.J., Drake, R.E., McHugo, G.J. (1992) Alcohol abuse, depression, and suicidal behavior in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149, 394-395.
- Bassett, A.S., Chow, E.W. (2009). 22q11 Deletion syndrome, a genetic subtype of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 882-891.



- Becker, J., Gomes, I., Ghisolfi, E.S., Schuch, A., Ramos, F.L., Ehlers, J.A., et al. (2004). Clozapine, but not typical antipsychotics, correct P50 suppression deficit in patients with schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 115, 396-401.
- Bell, M.D., Mishara, A.L. (2006). Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 81, 17-27.
- Benedict, R.H.B., Schretlen, D., Groninger, L., Brandt, J. (1998). Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 43-55.
- Bentall, R.P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clinical Psychology Review*, 21, 1143-1192.
- Berman, S.M., Noble, E.P., Antolin, T., Sheen, C., Conner, B.T., Ritchie, T. (2006). P300 development during adolescence: effects of DRD2 genotype. *Clinical Neurophysiology*, 117, 649-659.
- Berrettini, W. (2003). Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics. Part C: Seminars in Medical Genetics*, 123, 59–64
- Berrettini, W. (2004). Bipolar disorder and schizophrenia. *NeuroMolecular Medicine*, 5, 109-117.
- Bhojraj, T.S., Diwadkar, V.A., Sweeney, J.A., Prasad, K.M., Eack, S.M., Montrose, D.M. et al. (2010). Longitudinal alterations of executive function in non-psychotic adolescents at familial risk for schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34, 469-474.
- Bilder, B.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157, 549-559.
- Bilder, B.M., Lipschutz-Broch, L., Reiter, G., Geisler, S.H., Mayerhoff, D.I., Lieberman, J.A. (1992). Intellectual Deficits in First-Episode Schizophrenia: Evidence for Progressive Deterioration. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 437-448.
- Bilder, R.M., Mukherjee, S., Rieder, R.O., Pandurangi, A.K. (1985). Symptomatic and neuropsychological components of defect status. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 409-19.
- Bilder, R.M., Reiter, G., Bates, J., Lencz, T., Szeszko, P., Goldman, R.S., et al. (2006). Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 270-282.
- Binder, J., Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., et al. (1998). Neuropsychological impairment and psychopathology in first-episode schizophrenic patients related to the early course of the illness. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 70-77.
- Birbaum, R., Weinberger, D.R. (2013). Functional neuroimaging and schizophrenia: a view towards effective connectivity modeling and polygenic risk. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15, 279–289.

- Birkett, P., Sigmundsson, T., Sharma, T., Touloupoulou, T., Griffiths, T.D., Reveley, A., et al. (2007). Reaction time and sustained attention in schizophrenia and its genetic predisposition. *Schizophrenia Research*, 95, 76-85.
- Blackwood, D.H., Muir, W.J. (2004). Clinical phenotypes associated with DISC1, a candidate gene for schizophrenia. *Neurotoxicology Research*, 6, 35-41.
- Blackwood, D.H., St. Clair D.M., Muir, W., Duffy, J. (1991). Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Archives of General Psychiatry*, 48, 899-909.
- Blackwood, D.H., Whalley L.J., Christie J.E., Blackburn I.M., St. Clair D.M., McInnes A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *British Journal of Psychiatry*, 150, 154-160.
- Bolino, F., Di Michele, V., Di Cicco, L., Manna, V., Daneluzzo, E., Casacchia, M. (1994). Sensorimotor gating and habituation evoked by electro-cutaneous stimulation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 36, 670-9.
- Bombain, I., Arango, C., Mayoral, M., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., Gonzalez-Gomez, C., et al. (2008). DRD3, but not COMT or DRD2, genotype executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147, 873-879.
- Böök, J.A., Wetterberg, L., Modrzewska, K. (1978). Schizophrenia in a North Swedish geographical isolate, 1900–1977. Epidemiology, genetics and biochemistry. *Clinical Genetics*, 14, 373–394.
- Boos, H.B., Aleman, A., Cahn, W., Pol, H.H., Kahn, R.S. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 64, 297-304.
- Bottlender, R., Sato, T., Jäger, M., Wegener, U., Wittmann, J., Strauss, A., et al. (2003). The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62, 37-44.
- Bottlender, R., Strauss, A., Möller, H.-J. (2000). Impact of duration of symptoms prior to first hospitalization on acute outcome in 998 schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 44, 145-150.
- Boutros, N., Nasrallah, H., Leighty, R., Torello, M., Tueting, P., Olson, S. (1997). Auditory evoked potentials, clinical vs. research applications. *Psychiatry Research*, 69, 183-195.
- Boutros, N.N., Belger, A., Campbell, D., D'Souza, C., Krystal, J. (1999). Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. *Psychiatry Research*, 88, 119–130.
- Boutros, N.N., Korzyuko, O., Jansen, B., Feingold, A., Bell, M. (2004). Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 126, 203-215.
- Boutros, N.N., Zouridakis, G., Overall, J. (1991). Replication and Extension of P50 Findings in Schizophrenia. *Clinical EEG Neuroscience*, 22, 40-45.

- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D. (2006). Determinants of real world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity and symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 163, 418-425.
- Braff, D.L. (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 233-259.
- Braff, D.L. (2010). Prepulse inhibition of the startle reflex: a window on the brain in schizophrenia. *Current Topics in Behavioural Neurosciences*, 4, 349-371.
- Braff, D.L., Freedman, R. (2002). Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In K.L. Davis, D.S. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff (Ed.). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. (pp 703-716). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Braff, D.L., Geyer M.A., Swerdlow N.R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 156, 234-258.
- Braff, D.L., Geyer, M.A. (1990). Sensorimotor Gating and Schizophrenia. Human and Animal Model Studies. *Archives of General Psychiatry*, 47(2), 181-188.
- Braff, D.L., Grillon, C., (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49, 206-215.
- Braff, D.L., Heaton, R., Cullum, M., Grant, I., Zisook, S. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia and heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, 48, 891-898.
- Braff, D.L., Light, G.A. (2005). The use of neurophysiological endophenotypes to understand the genetic basis of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7, 125-135.
- Braff, D.L., Light, G.A., Swerdlow, N.R. (2007). Prepulse inhibition and P50 suppression are both deficient but not correlated in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 61, 1204-1207.
- Braff, D.L., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I., Bali, L. (1978). Prestimulus Effects on Human Startle Reflex in Normals and Schizophrenics. *Psychophysiology*, 15, 339-343.
- Braff, D.L., Swerdlow, N.R., Geyer, M.A. (1999). Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 156, 596-602.
- Braff, D.L., Swerdlow, N.R., Light, G.A., Greenwood, T.A., Schork, N.J., the COGS investigators (2008). Advances in endophenotyping schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia (COGS). *World Psychiatry*, 7, 11-18.
- Bramon, E., McDonald, C., Croft, R.F., Landau, S., Filbey, F., Gruzellier, J.H., et al. (2005). Is the P300 wave an endophenotype for the schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage* 27, 960-968.
- Bramon, E., Rabe-Hesketh S., Sham P., Murray, R.M., Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 315-329.

- Breeke, J.S., Raine, A., Ansel, M., et al. (1997). Neuropsychological and psychophysiological correlates of psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 19-28.
- Breier, A., Schreiber, J.L., Dyer, J., Pickar, D. (1991). National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Archives of General Psychiatry*, 48, 239-246.
- Brennan, P.A., Mednick, S.A., Hodgins, S. (2000). Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 57, 494-500.
- Bressan, R.A., Chaves, A.C., Pilowsky, L.S., et al. (2003). Depressive episodes in stable schizophrenia: critical evaluation of the DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria. *Psychiatry Research*, 117, 47-56.
- Brewer, W.J., Wood, S.J., McGorry, P.D., Francey, S.M., Phillips, L.J., Yung, A.R., et al. (2003). Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1790-1793.
- Brewer, W.J., Francey, S.M., Wood, S.J., Jackson, H.J., Jackson, H.J., Pantelis, C., Phillips, L.J., et al. (2005). Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 162, 71-78.
- Brickman, A., Buchsbaum, M., Bloom, R., Bokhoven, P., Paul-Oudouard, R., Haznedar, M.M., et al. (2004). Neuropsychological functioning in first-break, never-medicated adolescents with psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192, 615-622.
- Broadbent, D. (1958). *Perception and Communication*. London: Pergamon Press.
- Bromet, E.J., Naz, B., Fochtmann, L.J., Carlson, G.A., Tanenberg-Karant, M. (2005). Long-Term Diagnostic Stability and Outcome in Recent First-Episode Cohort Studies of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 639-649.
- Brown, A.S., Begg, M.D., Gravenstein S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.J., Bresnahan, M., et al. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61, 774-780.
- Brown, A.S., Bottiglieri, T., Schaefer, C.A., Quesenberry, C.P.Jr, Liu, L., Bresnahan, M., et al. (2007). Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 551-564.
- Brown, A.S., Cohen, P., Greenwald, S., Susser, E. (2000). Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 438-443.
- Brown, A.S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J.M., et al. (2001). Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 473-486.
- Brown, A.S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.J., Begg, M.D., Goetz, R., Bresnahan, M.A., et al. (2002). Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1528-1533.

- Brown, K.J., Gonsalvez, C.J., Williams, L.M., Gordon, E. (2002). Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1754-1763.
- Brown, K.J., Gordon, E., Williams, L.M., Bahramali, H., Harris, A., Gray, J., et al. (2000). Misattribution of sensory input reflected in dysfunctional target: non-target ERPs in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 30, 1443-1449.
- Buchanan, R.W., Holstein, C., Breier, A. (1994). The comparative efficacy and long term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry*, 36, 717-725.
- Buckley, P.F., Pillai, A., Evans, D., Stirewatt, E., Mahadik, S. (2007). Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 91, 1-5.
- Buka, S.L., Tsuang, M.T., Torrey, E.F., Klebanoff, M.A., Bernstein, D., Yolken, R.H., et al. (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of general Psychiatry*, 58, 1032-1037.
- Bulayeva, K.B., Leal, S.M., Pavlova, T.A., Kurbanov, R.M., Glatt, S.J., Bulayev, O.A., et al. (2005). Mapping genes of complex psychiatric diseases in Daghestan genetic isolates. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 132, 76-84.
- Buzsaki, G., Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304, 1926-1929.
- Byrne, M., Agerbo, E., Eaton, W.W., Mortensen, P.B. (2004). Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia - a Danish national register based study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39, 87-96.
- Byrne, M., Agerbo, E., Ewald, H., Eaton, W.W., Mortensen, P.B. (2003). Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Archives of General Psychiatry*, 60 (7), 673-678.
- Cadenhead, K., Carasso, B.S., Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., Braff, D.L. (1999). Prepulse inhibition and habituation of the startle response and stable neurobiological measures in a normal male population. *Biological Psychiatry*, 45, 360-364.
- Cadenhead, K., Light, G.A., Geyer, M.A., Braff, D.L. (2000a). Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related-potential in subjects with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157, 55-59.
- Cadenhead, K.S., Geyer, M.A., Braff, D.L. (1993). Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1862-1867.
- Cadenhead, K.S., Swerdlow, N.R., Shafer, K.M., Diaz, M., Braff, D.L. (2000b). Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenia patients and schizotypal personality disordered subjects: evidence of inhibitory deficits. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1660-1668.
- Caldwell, C.B., Gottesman, I.I. (1990). Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors of suicide. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 571-589.
- Calkins, M.E., Tepper, P., Gur, R.C., Ragland, J.D., Klei, L., Wiener, H.W. et al. (2010). Project among African-Americans to explore risks for schizophrenia (PAARTNERS): evidence for impairment and

- heritability of neurocognitive functioning in families of schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 167, 459-472.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R.M., et al. (2002). Evidence of early-childhood, pan-development impairment specific to schizophreniform disorder, results from a longitudinal birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 59, 449-456.
- Cannon, T.D. (2010). Prediction of psychosis through the prodromal syndrome. In W.F. Gattaz, G. Busatto (Eds.). *Advances in schizophrenia research*. (pp. 251-266). New York: Springer.
- Cannon, T.D., Hennah, V., van Erp, T.G.M., Thompson, P.M., Lonnqvist, J., Huttunen, M., et al. (2005). Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter and impaired short and long term memory. *Archives of General Psychiatry*, 1205-1213.
- Cannon, T.D., Huttunen, M.O., Lonnqvist, J., Tuulio-Henriksson, A., Pirkola, T., Glahn, D., et al. (2000). The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 67, 369-382.
- Cannon, T.D., Keller, M.C. (2006). Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2, 267-290.
- Cannon, T.D., Yolken, R., Buka, S., Fuller, T. (2008). Decreased neurotrophic response to birth hypoxia in the etiology of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64, 797-802.
- Cantor-Graae, E., Nordstrom, L.G., McNeil, T.F. (2001). Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Research*, 48, 69-82.
- Cantor-Graae, E., Selten, J. P. (2005). Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 162, 12-24.
- Cardno, A.G., Marshall, E.J., Coid, B., Macdonald, A.M., Ribchester, T.R., Davies, N.J., et al. (1999). Heritability Estimates for Psychotic Disorders. The Maudsley Twin Psychosis Series. *Archives of General Psychiatry*, 56, 162-168.
- Cardno, A.G., Rysdijk, F.V., Sham, P.C., Murray, R.M., McGuffin, P. (2002). A twin study of genetic relationship between psychotic symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 159, 539-545.
- Cardoso, C.C. (2002). *Os caminhos da esquizofrenia*. Lisboa: Climepsi Editores.
- Carlsson, R., Nyman, H., Ganse, G., Cullberg, J. (2006). Neuropsychological functions predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 102-111.
- Carpenter, W.T. (2007). Schizophrenia: disease, syndrome, or dimensions? *Family Process*, 46, 199-206.
- Carpenter, W.T., Heinrichs, D.W., Wagman, A.M.I. (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *American Journal of Psychiatry*, 145, 578-583.
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., et al. (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the

- catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57, 1117-1127.
- Caspi, A., Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Knobler, H., et al. (2003). Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophrenia Research*, 65, 87-94.
- Castellanos, F.X., Fine, E.J., Kaysen, D., Marsh, W.L., Rapoport, J.L., Hallet, M. (1996). Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biological Psychiatry*, 39, 33-41.
- Chan, R.C.K., Stone, W.S., Hsi, X. (2011). Neurological and Neuropsychological endophenotypes in schizophrenia spectrum disorders. In M.S. Ritsner (Ed.). *Handbook of schizophrenia spectrum disorders. Volume II: Phenotypic and endophenotypic presentations*. (pp. 325-349). New York: Springer.
- Chen, C.-K., Murray, R.M. (2004). How does drug abuse interact with familial and developmental factors in the etiology of schizophrenia? In M.S. Keshavan, J. Kennedy, R.M. Murray (Eds.). *Neurodevelopment and Schizophrenia* (pp. 248-269). Cambridge: Cambridge University Press.
- Chen, Q., He, G., Chen, Q., Wu, S., Xu, Y., Feng, G., et al. (2005). A case-control study of the relationship between the metabotropic glutamate receptor 3 gene and schizophrenia in the Chinese population. *Schizophrenia Research*, 73, 21-26.
- Chen, W.J., Liu, S.K., Chang, C.J., Lien, Y.J., Chang, Y.H., Hwu, H.G. (1998). Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1214-1220.
- Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., Cavarec, L. (2002). Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 99, 13675-13680.
- Ciompi, L. (1980). Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophrenia Bulletin*, 6, 606-618.
- Cirillo, M.A., Seidman, L.J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Research*, 13, 43-77.
- Clarke, M.C., Harley, M., Cannon, M. (2006). The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 3-8.
- Clementz, B.A., Blumenfeld, L.D. (2001). Multichannel electroencephalographic assessment of auditory evoked response suppression in schizophrenia. *Experimental Brain Research*, 139, 377-390.
- Coburn, K., Shillcutt, S., Tucker, K., Estes, K., Brin, F.B., Merai, P., et al. (1998). P300 delay and attenuation in schizophrenia: reversal by neuroleptic medication. *Biological Psychiatry*, 44, 466-474.

- Conklin, H.M., Curtis, C.E., Calkins, M.E., Iacono, W.G. (2005). Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, 43, 930-942.
- Cornblatt, B.A., Keilp, J.G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 31-46.
- Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., Friedman, D., Erlenmeyer-Kimling, L. (1998). The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): I: New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, 26, 223-238.
- Craddock, N., Owen, M.J. (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 186, 364-366.
- Crow, T.J. (1980a). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry*, 137, 383-386.
- Crow, T.J. (1980b). The molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*, 280, 66-68.
- Crow, T.J. (1985). The two syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 471-485.
- Crow, T.J. (1997). Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language?. *Schizophrenia Research*, 28, 127-141.
- Crow, T.J. (1998a). Sexual selection, timing and the descend of man: a theory of the genetic origins of language. *Current Psychology of Cognition*, 17, 1079-1114.
- Crow, T.J. (1998b). Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech. *Brain Journal of Psychiatry*, 173, 103-109.
- Crow, T.J. (1998c). Why cerebral asymmetry is the key to the origin of Homo sapiens: how to find the gene or eliminate the theory. *Current Psychology of Cognition*, 17, 1237-1278.
- Crow, T.J. (2002). Should schizophrenia as a disease entity concept survive into third millennium? In Maj, M., Sartorius, N. (Eds.). *Schizophrenia*. (pp. 39-43). Chichester: Wiley.
- Crowley K.E, Colrain L.M. (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clinical Neurophysiology*, 115, 732-744.
- D'Souza, D.C., Sewell, R.A., Ranganathan, M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259, 413-431.
- Dalman, C., Allebeck, P. (2002). Paternal age and schizophrenia: further support for an association. *American Journal of Psychiatry*, 159 (9), 1591-1592.
- Dalman, C., Allebeck, P., Cullberg, J., Grunewald, C., Köster, M. (1999). Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 56 (3), 234-240.



- David, A.S., Malmberg, A., Brandt, L., Allebeck, P., Lewis, G. (1997). IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychological Medicine*, 27 (6), 1311-1323.
- Davidson, M., Harvey, P.D., Powchik, P., Parrella, M., White, L., Knobler, H.Y., et al. (1995). Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 152, 197-207.
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., Mark, M. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1328-1335.
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Fuller-Torrey, E., McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29 (3), 587-593.
- de Hert, M., McKenzie, K., Peuskens, J. (2001). Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophrenia Research*, 47, 127-134.
- Degenhardt, L., Hall, W. (2006). Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Canadian Journal of Psychiatry*, 51 (9), 556-565.
- DeLisi, L.F., Tew, W., Xie, S., Hoff, A., Sakuma, M., Kushnera, M., et al. (1995). A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biological Psychiatry*, 38, 349-360.
- Detera-Wadleigh, S.D., McMahon, F.J. (2006). G72/G30 in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Review and Meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 60, 106-114.
- Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T.R., et al. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 195, 488-491.
- Dickinson, D., Goldberg, T. E., Gold, I. M., Elvevag, B., Weinberger, D.R. (2011). Cognitive factor structure and invariance in people with schizophrenia, their unaffected siblings, and controls. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 1157-1167.
- Dickinson, D., Iannone, V.N., Wilk, C.M., Gold, J.M. (2004). General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55, 826-833.
- Dickinson, D., Ramsey, M., Gold, J.M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 532-542.
- Dickinson, D., Schaefer, J., Weinberger, D.R. (2013). The multi-faceted, “global” cognitive impairment profile in schizophrenia. In P.D. Harvey (Ed.). *Cognitive impairment in schizophrenia. Characteristics, assessment, and treatment*. (pp. 24-49). Cambridge: Cambridge University Press.
- Dohrenwend, B.P., Levav, I., Shrout, P.E., Schwartz, S., Naveh, G., Link, B.G., et al. (1992). Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science*, 255 (5047), 946-952.

- Dominguez, M.G., Viechtbauer, W., Simons, C.J.P. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin*, 135, 157-171
- Donchin, E., Coles, M. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, 11, 357-374.
- Duffy, A., Grof, P. (2001). Psychiatric diagnoses in the context of genetic studies of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 3, 270-275.
- Duncan, C.C. (1988). Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 199-203.
- Dunham, I., Shimizu, N., Roe, B.A., Hunt, A.R., Collins, J.E., Bruskiewich, R., et al. (1999). The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 402, 489-495
- Eastvold, A.D., Heaton, R.K., Cadenhead, K.S. (2007) Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 93, 266-277.
- Eaton, W.W., Thara, R., Federman, B., Melton, B., Liang, K.Y. (1995). Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52, 217-134.
- Egan, M.F., Duncan, C.C., Suddath, R.L., kirch, D.G., Mirsky, A.F., Wyatt, R.J. (1994). Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 11, 259-271.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., et al. (2001). Effect of COMT Val<sup>108/158</sup> Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98, 6917-6922.
- Egan, M.F., Straub, R.E., Goldberg, T.E., Yakub, I., Callicott, J.H., Hariri, A.R., et al. (2004). Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101, 12604-12609.
- Ehlis, A.C., Reif, A., Herrman, M.J., Lesch, K.P., Fallgatter, A.J. (2007). Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*, 31, 162-170.
- Elberling, C., Bak C., Kofoed B., Lebech J., Saermark K. (1980). Magnetic auditory responses from the human brain. A preliminary report. *Scandinavian Audiology*, 9, 185-190.
- Elvevag, B., Goldberg, T.E. (2000). Cognitive Impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology*, 14, 1-21.
- Emsley, R., Rabinowitz, J., Medori, R. & Early Psychosis Global Working Group (2007). Remission in early psychosis: rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophrenia Research*, 89, 129-139.
- Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J.L., Cohen, J. (1976). Global Assessment Scale. A procedure for rmeasurement overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry*, 33, 766-771.

- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., et al. (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1416-1422.
- Escera, C., Yago, E., Polo, M., Grau, C. (2000). The individual replicability of mismatch negativity at short and long interstimulus intervals. *Clinical Neurophysiology*, 111, 546-551.
- Esterberg, M.L., Compton, M.T. (2009). The psychosis continuum and categorical versus dimensional diagnostic approaches. *Current Psychiatry Reports*, 11, 179-184.
- Fabiani, M., Gratton, G., Federmeier, K.D. (2007). Event-Related Brain Potentials: Methods, Theory, and Applications. In: J. Caciopo, L.G. Tassinari, G.G. Berntson (Eds.), *The Handbook of Psychophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Faludi, G., Mirnics, K. (2011). Synaptic changes in the brain of subjects with schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29, 305-309.
- Fanous, A.H., Kendler, K.S. (2008). Genetics of clinical features and subtypes of schizophrenia: a review of the recent literature. *Current Psychiatry Reports*, 10, 164-170.
- Faraone, S.V., Green, A.I., Seidman, L.J., Tsuang, M.T. (2001). "Schizotaxia": Clinical Implications and New Directions for Research. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 1-18.
- Faraone, S.V., Hwu, H.-G., Liu, C.-M., Chen, W.J. (2006). Genome Scan of Han Chinese Schizophrenia Families From Taiwan: Confirmation of Linkage to 10q22.3. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1760-1766.
- Faraone, S.V., Seidman, L.J., Kremen, W.S., Pepple, J.R., Lyons, M.J., Tsuang, M.T. (1995). Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: A diagnostic efficiency analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 286-304.
- Faraone, S.V., Seidman, L.J., Kremen, W.S., Toomey, R., Pepple, J.R., Tsuang, M.T. (1999). Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a four-year follow-up study. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 176-181.
- Faraone, S.V., Seidman, L.J., Kremen, W.S., Toomey, R., Pepple, J.R., Tsuang, M.T. (2000). Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biological Psychiatry*, 48, 120-126.
- Faris, R.E.L., Dunham, H.W. (1939). *Mental Disorders in Urban Areas: An Ecological Study of Schizophrenia and Other Psychosis*. Chicago: University of Chicago Press.
- Farmer, A.E., McGuffin, P., Gottesman, I.I. (1987). Twin concordance for DSM-III schizophrenia: scrutinizing the validity of the definition. *Archives of General Psychiatry*, 44, 634-641.
- Faux, S.F., McCarley, R.W., Nestor, P.G., Shenton, M.E., Pollack, S.D., Penhune, V., et al. (1993). P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 88, 32-41.

- Feighner, J.P., Robins, E., Guze, S., Woodruff, R.A., Winoku, G., Munoz, R., et al. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatry research. *Archives of General Psychiatry*, 26, 57-63.
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research*, 17, 319-334.
- Fenton, W.S., Blyler, C.R., Heinssen, R.K. (1997). Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 637-651.
- Fenton, W.S., McGlashan, T.H. (1994). Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151, 351-356.
- Fenton, W.S., McGlashan, T.H. (1991a). Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48, 969-977.
- Fenton, W.S., McGlashan, T.H. (1991b). Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Archives of General Psychiatry*, 48, 978-986.
- Fergusson, D.M., Poulton, R., Smith, P.F., Boden, J.M. (2006). Cannabis and psychosis. *British Medical Journal*, 332, 172-176.
- Ferreira-Santos, F., Silveira, C., Almeida, P.R., Palha, A., Barbosa, F; Marques-Teixeira, J. (2012). The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in the oddball task. *Clinical Neurophysiology*, 123, 1300-1308.
- Filbey, F.M., Touloupoulou, T., Morris, R.G., McDonald, C., Bramon, E., Walshe, M., et al. (2008). Selective attention deficits reflect increased genetic vulnerability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101, 169-175.
- Finkelstein, J.R.J., Cannon, T.D., Gur, R.E., Gur, R.C., Moberg, P. (1997). Attentional dysfunctions in neuroleptic-naïve and neuroleptic-withdraw schizophrenic patients and their siblings. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 203-212.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M.E., Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15, 73-95.
- First, M.D., Gibbon, M., Spitzer, R.L., Williams, J.B.W. (2002). *User's Guide for the SCID-I: Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders* (Research version, patient edition with psychotic screen). New York: Biometrics Research.
- Fischer, C., Morlet, D., Giard, M. (2000). Mismatch negativity and N100 in comatose patients. *Audiology and Neurotology*, 5, 192-197.
- Fish, B., Marcus, J., Hans, S.L., Auerbach, J.G., Perdue, S. (1992). Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. *Archives of General Psychiatry*, 49, 221-235.
- Flint, J., Munafo, M.R. (2007) The endophenotype concept in psychiatry genetics. *Psychological Medicine*, 37, 163-180.

- Ford, J.M., Mathalon, D.H. (2005). Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: Can it explain auditory hallucinations? *International Journal of Psychophysiology*, 58, 179-189.
- Ford, J.M., White, P., Lom, K.O, Pfefferbaum, A. (1994). Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biological Psychiatry*, 35, 96-103.
- Frangou, S., Sharma, T, Alarcon, G., Sigmudsson T, Takei, N., Binnie, C., et al. (1997). The Maudsley family study. II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 23, 45-53.
- Franke, P., Maier, W., Hardt, J., Frieboes, R., Lichtermann, D., Hain, C. (1993). Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology*, 26, 76-84.
- Franks, R.D., Adler, L.E., Waldo, M.C., Alpert, J., Freedman, R. (1983). Neurophysiological studies of sensory gating in mania: Comparison with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 18(9), 989-1005.
- Freedman, R. (2003). Electrophysiological phenotypes. *Methods in Molecular Medicine*, 77, 215-225.
- Freedman, R., Adams, C.E., Leonard, S. (2000). The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 20, 299-306.
- Freedman, R., Adler, L.E., Bickford, P., Byerley, W., Coon, H., Cullum, C.M., et al. (1994). Schizophrenia and nicotinic receptors. *Harvard Reviews of Psychiatry*, 2, 179-192.
- Freedman, R., Adler, L.E., Gerhardt, G.A.; Waldo, M., Baker, N., Rose, G.M., et al. (1987). Neurobiological Studies of Sensory Gating in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(4), 669-678.
- Freedman, R., Adler, L.E., Waldo, M.C., Pachtman, E., Franks, R.D. (1983). Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biological Psychiatry*, 18, 537-551.
- Freedman, R., Waldo, M., Bickford-Wimer, P., Nagamoto, H. (1991). Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 4, 233-243.
- Friedman, D., Cornblatt, B., Vaughan, H., Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). Auditory event-related potentials in children at risk for schizophrenia: the complete initial sample. *Psychiatry Research*, 26, 203-221.
- Frith, C. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. London: Lawrence Erlbaum Associates.
- Frith, C. (2005). The self in action: lessons from delusions of control. *Consciousness and Cognition*, 14, 752-770.
- Frodl, T., Meisenzahal, E.M., Muller, D., Holder, J., Juckel, G., Möller, H.J., et al. (2002). P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 43, 237-246.
- Fuller-Torrey, E. (1980). *Schizophrenia and Civilization*. New York: Jason Aronson.

- Gaebel, W., Zielasek, J. (2008). The DSM-IV initiate «deconstructing psychosis» in the context of Kraepelin's concept of nosology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258, 41-47.
- Gaeta, H., Friedman, D., Hunt, G. (2003). Stimulus characteristics and task category dissociate the anterior and posterior aspects of novelty P3. *Psychophysiology*, 40,198-208.
- Gallinat, J., Bajbouj, M., Sander, T., Schlattmann, P., Xu, K., Ferro, E.F., et al. (2003). Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during informaton processing. *Biological Psychiatry*, 54, 40-48.
- Gallinat, J., Mulert, C., Bajbouj, M., Herrmann, W.M., Schunter, J., Senkowski, D., et al. (2002). Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. *Neuroimage*, 17, 110-127.
- Gallinat, J., Riedel, M., Juckel, G., Sokullu, S., Frodl, T., Moukhtieva, R., et al. (2001). P300 and symptom improvement in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 158, 55-65.
- Galynker, I., Harvey, P.D. (1992). Neuropsychological screening in the psychiatric emergency room. *Comprehensive Psychiatry*, 33, 291-295.
- Garcia-Larrea, L., Lukaszewicz, A.C., Mauguière, F. (1992). Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. *Neuropsychologia*, 30, 723-741.
- Garety, P., Freeman, D. (1999). Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *British Journal of Clinical Psychology*, 38, 113-154.
- Garrett, M., Stone, D., Turkington, D. (2006). Normalizing psychotic symptoms. *Psychology and Psychotherapy*, 79, 595-610.
- Geddes, J.R, Verdoux, H., Takei, N., Lawrie, S.M., Bovet, P., Eagles, J.M., et al. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25 (3), 413.
- George, T.P., Ziedonis, D.M., Feingold, A., Pepper, W.T., Satterburg, C.A., Winkel, J., et al. (2000). Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotics for smoking cessation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1835-1842.
- Gershon, E.S., DeLisi, L.E., Hamovit, J., Nurnberger Jr, J.I., Maxwell, M.E., Schreiber, J., et al. (1988). A Controlled Family Study of Chronic Psychoses. Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 45, 328-336.
- Gershon, E.S., Goldin, L.R. (1986). Clinical methods in psychiatric genetics, I: robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 74, 113-118.
- Gershon, E.S., Hamovit, J., Guroff, J.J., Dibble, E., Leckman, J.F., Sceery, W., et al. (1982). A Family Study of Schizoaffective, Bipolar I, Bipolar II, Unipolar, and Normal Control Probands. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1157-1167.

- Giard, M., Perrin, F., Pernier, J., Bouchet, M. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, 27, 627-640.
- Gilmer, T.P., Dolder, C.R., Lacro, J.P., Folsom, D.P., Lindamer, L., Garcia, P. et al. (2004). Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 692-699.
- Gilmore, C.S., Clementz, B.A., Buckley, P.F. (2005). Stimulus sequence affects schizophrenia-normal differences in event processing during an auditory oddball task. *Brain Research and Cognitive Brain Research*, 24, 215-227.
- Glahn, D.C., Ragland, D.J., Abramoff, A., Barret, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., et al. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25, 60-69.
- Glatt, S.J., Faraone, S.V., Tsuang, M.T. (2003a). Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of a case-control and family-based studies. *American Journal of Psychiatry*, 160, 469-476.
- Glatt, S.J., Faraone, S.V., Tsuang, M.T. (2003b). Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 8, 911-915.
- Gochman, P.A., Greenstein, D., Sporn, A., Gogtay, N., Keller, B., Shaw, P., et al. (2005). IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 77, 271-277.
- Goff, D.C., Herz, L., Posever, T., Shih, V., Tsai, G., Henderson, D.C., et al. (2005). A six-month, placebo-controlled trial of D-cycloserine coadministered with conventional antipsychotics in schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 179, 144-150.
- Gold, A., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Andreasen, N.C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1342-1348.
- Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 59-65.
- Goldberg, T.E., David, A., Gold, J.M. (2003) Neurocognitive deficits in schizophrenia. In S.R. Hirsch, D.W. Weinberger (Eds.). *Schizophrenia*. (pp. 168-184). 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing.
- Goldberg, T.E., Hyde, T.M., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R. (1993). Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 797-804.
- Goldberg, T.E., Ragland, J.D., Torrey, E.F., Gold, J.M., Bigelow, L.B., Weinberger D.R. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1006-1014.

- Goldberg, T.E., Torrey, E.F., Gold, J.M., Bigelow, L.B., Ragland, R.D., Taylor, E., et al. (1995). Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophrenia Research*, 17, 77-84.
- Golden, C.J. (1978). *Stroop Color and Word Test*. Wood Dale: Stoelting Co.
- Goldman-Rakic, P.S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 6, 348-57.
- Goldman-Rakic, P.S. (1999). The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 650-661.
- Goldstein, G. (1994). Cognitive heterogeneity in psychopathology: the case of schizophrenia. In P. Vernon (Ed.). *The neuropsychology of individual differences*. (pp. 209-233). New York: Academic Press.
- Goldstein, G., Shermansky, W. (1995). Influences on cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 18, 59-60.
- Goldstein, G., Zubin, J. (1990). Neuropsychological differences young and old schizophrenics with and without associated neurological dysfunction. *Schizophrenia Research*, 3, 117-126.
- Gottesman, I.I. (1991). *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: WH Freeman & Company.
- Gottesman, I.I. (2001). Psychopathology through a life span-genetic prism. *American Psychologist*, 56, 867-878.
- Gottesman, I.I., Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 1, 636-645.
- Gottesman, I.I., Gould, T. D. (2005). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. In N.C. Andreasen (Ed.). *Research Advances in Genetics and Genomics. Implications for psychiatry*. (pp. 63-84). Washington: American Psychiatric Publishing.
- Gottesman, I.I., Shields, J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 122, 15-30.
- Gottesman, I.I., Shields, J. (1982). *Schizophrenia: the epigenetic puzzle*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Gottlieb, S., Emanuel, B.S., Driscoll, D.A., Sellinger, B., Wang, Z., Roe, B., et al. (1997). The DiGeorge syndrome minimal critical region contains a goosecoid-like (GSCL) homeobox gene that is expressed early in human development. *American Journal of Human Genetics*, 60, 1194-1201.
- Gouveia, P.A., Brucki, S.M., Malheiros, S.M., Bueno, O.F. (2007). Disorders in planning and strategy application in frontal lobe lesion patients. *Brain Cognition*, 63, 240-246.
- Graham, F. (1975). The more or less startling effects of weak prestimuli. *Psychophysiology*, 12, 238-248.



- Gray, J.A., Feldon, J., Rawlins, J.N.P., Hemsley, D.R., Smith, A.D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioural and Brain Sciences*, 14, 1-84.
- Green, B., Young, R., Kavanagh, D. (2005). Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 187, 306-313.
- Green, M., Kern, R., Braff, D., Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the ‘right stuff’? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.
- Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-330.
- Green, M.F., Marshall, B.D., Wirshing, W.C., Ames, D., Marder, S.R., McGurk, S. (1997). Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 154, 799-804.
- Greenwood, T.A., Braff, D.L., Light, G.A., Cadenhead, K.S., Calkins, M.E., Dobie, D.J., et al. (2007). Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia – the consortium on the genetics of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1242-1250.
- Grillon, C., Ameli, R., Charney, D.S., Krystal, J., Braff, D.L. (1992). Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 32, 939-943.
- Gunnell, D., Harrison, G., Rasmussen, F., Fouskakis, D., Tynelius, P. (2002). Associations between premorbid intellectual performance, early-life exposures and early-onset schizophrenia. Cohort study. *British Journal of Psychiatry*, 81, 298-305.
- Gur, R.E., Calkins, M.E., Gur, R.C., Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., Seidman, L.J., et al. (2007b). The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 49-68.
- Gur, R.E., Nimgaonkar, V.L., Almasy, L., Calkins, M.E., Ragland, J.D., Pogue-Geile, M.F. et al. (2007a). Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 813-819.
- Häfner, H. (2003). Gender Differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 17-54.
- Häfner, H., Löffler, W., Maurer, K., Hambrecht, M., an der Heiden, W. (1999). Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, 105-118.
- Häfner, H., Riecher-Rossler, A., Maurer, K., Fatkenheuer, B., Löffler, W. (1993). First onset and early symptomatology of schizophrenia. A chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *European Archive of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 242, 109-118.
- Hall, M.H., Rijdsdijk, F., Picchioni, M., Schulze, K., Ettinger, U., Touloupoulou, T., et al. (2007). Substantial shared genetic influences on schizophrenia and event-related potentials. *American Journal of Psychiatry*, 164, 804-812.

- Hall, M.H., Schulze, K., Rijdsdijk, F., Picchioni, M., Ettinger, U., Bramon, E., et al. (2006). Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behavioural Genetics*, 36, 845-857.
- Hall, W., Degenhardt, L. (2000). Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 26-34.
- Hallmayer, J.F., Kalaydjieva, L., Badcock, J., Dragovic, M., Howell, S., Michie, P.T., et al. (2005). Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. *American Journal of Human Genetics*, 77, 468-476.
- Handy, T.C. (2004). *Event-related potentials: A methods handbook*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Hansell, N.K., Wright, M.J., Luciano, M., Geffen, G.M., Geffen, L.B., Martin, N.G. (2005). Genetic covariation between event-related potential (ERP) and behavioral non-ERP measures of working-memory, processing speed, and IQ. *Behavioral Genetics*, 35, 695-706.
- Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R.V., Vollebergh, W., van Os, J. (2005). The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *British Journal of Clinical Psychology*, 44, 181-191.
- Hardy, J., Gwinn-Hardy, K. (1998). Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science*, 6, 282(5391), 1075-1079.
- Hare, E. (1988). Schizophrenia as a recent disease. *British Journal of Psychiatry*, 153, 521-531.
- Hari, R., Aittoniemi K., Jarvinen M.L., Katila T., Varpula T. (1980). Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain. Localization of neural generators. *Experimental Brain Research*, 40, 237-240.
- Hari, R., Hamalainen H, Hamalainen M., Kekoni J., Sams M., Tiihonen J. (1990). Separate finger representations at the human second somatosensory cortex. *Neuroscience*, 37, 245-249.
- Hari, R., Pelizzone, M., Makela, J.P., Hallstrom, J., Leinonen, L., Lounasmaa, O.V. (1987). Neuromagnetic responses of human auditory cortex to on- and offsets of noise bursts. *Audiology*, 26, 31-43.
- Harvey, P.D., Keefe, R.S.E (1997). Cognitive impairments in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. *CNS Spectrum*, 2, 1-11.
- Harvey, P.H., Sharma, T. (2002). *Understanding and treating cognition in schizophrenia. A clinician's handbook*. London: Martin Dunitz.
- Hawkins, K.A., Addington, J., Keefe, R.S.E., Christensen, B., Perkins, D.O., Zipurksy, R., et al. (2004). Neuropsychological status of subjects at high risks for a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 67, 115-122.
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., Deeks, J.J. (2005) Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *British Journal of Psychiatry*, 187, 9-20.

- Healy, D., Harris, M., Tranter, R., Gutting P, Austin, R., Jones-Edwards, G., et al. (2006). Lifetime suicide rates in treated schizophrenia: 1875-1924 and 1994-1998 cohorts compared. *British Journal of Psychiatry*, 188, 223-228.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test manual: revised and expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R.K., Drexler, M. (1987). Clinical neuropsychological findings in schizophrenia and aging. In N.E. Milner, G.D. Cohen (Eds.). *Schizophrenia and aging: schizophrenia, paranoia, and schizophreniform disorders in later life*. (pp. 145-161). New York: Guilford.
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., Jeste, D.V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 24-32.
- Heaton, R.K., Grant, I., Matthews, C. (1991). *Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic Corrections, Research Findings and Clinical Applications*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Hegerl, U., Gaebel, W., Gritzman, H., Ulrich, G. (1988). Auditory evoked potentials as possible predictors of outcome in schizophrenic outpatients. *International Journal of Psychophysiology*, 6, 207-214.
- Heinrichs, R. W., Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445
- Heinrichs, R.W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *American Psychologist*, 60, 229-249.
- Heinrichs, R.W., Miles, A.A., Ammari, N., Muharib, E. (2013). Cognition as a central illness feature in schizophrenia. In P.D. Harvey (Ed.). *Cognitive impairment in schizophrenia. Characteristics, assessment, and treatment*. (pp. 1-23). Cambridge: Cambridge University Press.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Helmes, E., Landmark, J. (2003). Subtypes of schizophrenia: a cluster analytic approach. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 702-708.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 608-612.
- Henry, J.D., Crawford, J.R., Phillips, L.H. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychology*, 19, 243-52.
- Heston, L.L. (1966). Psychiatric Disorders in Foster Home Reared Children of Schizophrenic Mothers. *British Journal of Psychiatry*, 112, 819-825.
- Hill, S.K., Schuepbach, D., Herbener, E.S., Keshavan, M.S., Sweeney, J.A. (2004). Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 49-63.

- Hill, S.Y., Locke, J., Zezza, N., Kaplan, B., Neiswanger, K., Steinhauer, S.R., et al. (1998). Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biological Psychiatry*, 43, 40-51.
- Hirayasu, Y., Asato, N., Ohta, H., Hokama, H., Arakaki, H., Ogura, C. (1998a). Abnormalities of auditory event-related potentials in schizophrenia prior to treatment. *Biological Psychiatry*, 43, 244-253.
- Hirayasu, Y., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey, C.C., Fischer, I.A., Mazzoni, P., et al. (1998b). Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1384-1391.
- Ho, B.-C., Alicata, D., Ward, J., Moser, D.J., O'Leary, D.S., Arndt, S., et al. (2003a). Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 142-148.
- Ho, B.-C., Andreasen, N.C., Dawson, J.D., Wassink, T.H. (2007). Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1890-1899.
- Ho, B.-C., Andreasen, N.C., Nopoulos, P., Arndt, S., Magnotta, V., Flaum, M. (2003b). Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, 585-594.
- Ho, B.-C., Wassink, T.H., O'Leary, D.S., Sheffield, V.C., Andreasen, N.C. (2005). Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Molecular Psychiatry*, 10, 287-298.
- Hoenig, K., Hochrein, A., Quednow, B.B., Maier, W., Wagner, M. (2005). Impaired Prepulse Inhibition of Acoustic Startle in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1153-1158.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Razi, K., Heydebrand, G., Csernansky, J.G., DeLisi, L.E. (2000). Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1824-1828.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., DeLisi, L.E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1336-1341.
- Hoffman, R.E., Dobscha, S. K. (1989). Cortical Pruning and the Development of Schizophrenia: A Computer Model. *Schizophrenia Bulletin*, 15, 477-490.
- Hoffman, R.E., McGlashan, T.H. (1993). Parallel Distributed Processing and the Emergence of Schizophrenic Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 119-140.
- Hoffman, R.E., McGlashan, T.H. (2001). Book Review: Neural Network Models of Schizophrenia. *Neuroscientist*, 7 (5), 441-454.

- Holthausen, E.A., Wiersma, D., Sitskoorn, M.M., Hijman, R., Dingemans, P.M., Schene, A.H., et al. (2002). Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Research*, 112, 1-12.
- Horan, W.P., Braff, D.L., Nuechterlein, K.H., Sugar, C.A., Cadenhead, K.S., Calkins, M.E., et al. (2008). Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the consortium on the genetics of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 103, 218-228.
- Hovatta, I., Varilo, T., Suvisaari, J., Terwilliger, J.D., Ollikainen, V., Arajärvi, R., et al. (1999). A genomewide screen for schizophrenia genes in an isolated Finnish subpopulation, suggesting multiple susceptibility loci. *American Journal of Human Genetics*, 65, 1114-1124.
- Howells, J.G. (Ed.). (1991). *The concept of schizophrenia: Historical Perspectives*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., et al. (2002) Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59, 137-146.
- Hulshoff, H.E.H., Kahn, R.S. (2008). What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 354-366.
- Huotilainen, M., Kujala, A., Hotakainen, M., Shestakova, A., Kushnerenko, E., Parkkonen, L., et al. (2003). Auditory magnetic responses of healthy newborns. *NeuroReport*, 14, 1871-1875.
- Husted, J.A., Lim, S., Chow, E.W.C., Greenwood, C., Bassett, A.S. (2009). Herability of neurocognitive traits in familial schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150, 845-853.
- Huttenlocher, P.R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychology*, 28, 517-527.
- Hyde, T.M., Deep-Soboslay, A., Iglesias, B., Callicott, J.H., Gold, J.M., Meyer-Linderberg, A., et al. (2008). Enuresis as a premorbid development marker of schizophrenia. *Brain*, 131, 2468-2498.
- Hyde, T.M., Nawroz, S., Goldberg, T.E., Bigelow, L.B., Strong, D., Ostrem, J.L., et al. (1994). Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectorial study. *British Journal of Psychiatry*, 164, 494-500.
- Iacono, W.G., Carlson, S.R., Malone, S.M. (2000). Identifying a multivariate endophenotype for substance use disorders using psychophysiological measures. *International Journal of Psychophysiology*, 38, 81-96.
- Iizuka, Y., Sei, Y., Weinberger, D.R., Straub, R.E. (20007). Evidence that BLOC-1 protein dysbindin modulates dopamine D2 receptor internalization and signaling but not D1 internalization. *Journal of Neuroscience*, 27, 12390-12395.
- Insel, B.J., Brown, A.S., Bresnahan, M.A., Schaefer, C.A., Susser, E.S. (2005). Maternal-fetal blood incompatibility and the risk of schizophrenia in offspring. *Schizophrenia Research*, 80, 331-342.

- Isohanni, M., Lauronen, E., Moilanen, K., Isohanni, I., Kemppainen, L., Koponen, H., et al. (2006). Predictors of schizophrenia: evidence from the northern Finland 1966 birth cohort and other sources. *British Journal of Psychiatry*, 48, s 4-7.
- Isohanni, M., Murray, G.K., Jokelainen, J., Croudace, T., Jones, P.B. (2004). The persistence of developmental markers in childhood and adolescence and risk for schizophrenic psychoses in adult life. A 34-year follow-up of the Northern Finland 1966 birth cohort. *Schizophrenia Research*, 71 (2-3), 13-25.
- Iwanami, A., Okajima, Y., Kuwakado, D., Isono, H. (2000). Event-related potentials and the thought disorder in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 42, 187-191.
- Iwanami, A., Suga, I., Kanamori, R. (1994). N1 component derived from the temporal region during na auditory passive event-related potential paradigm in schizophrenics. *Clinical Electroencephalography*, 25, 50-53.
- Jablensky, A. (2000). Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for preventions. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, s26-s34.
- Jablensky, A. (2006). Subtyping schizophrenia: implications for genetic research. *Molecular Psychiatry*, 11, 815-836.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12, 271-287.
- Jablensky, A., Kirkbride, J.B., Jones, P.B. (2011). Schizophrenia: the epidemiological horizon. In D.R. Weinberger, P.J. Harrison (Eds.). *Schizophrenia*. (pp. 185-225). Chichester: Blackwell.
- Jakobsen, K.D., Frederiksen, J.N., Parnas, J., Werge, T. (2006). Diagnostic agreement of schizophrenia spectrum disorders among chronic patients with functional psychoses. *Psychopathology*, 39, 269-276.
- Jansson, L.B., Parnas, J. (2007). Competing definitions of schizophrenia: what can be learned from polydiagnostic studies? *Schizophrenia Bulletin*, 33, 1178-1200.
- Jarskog, R., Gilmore, J.H., Lieberman, J.A. (2004). Neurodegenerative models of Schizophrenia. In M. Keshavan, J. Kennedy, R. Murray (Eds.). *Neurodevelopment and Schizophrenia*. (pp. 373-389). Cambridge: Cambridge University Press.
- Jarskog, R., Glantz, L.A., Gilmore, J.H., Lieberman, J.A. (2005). Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, 29, 846-858.
- Javitt, D.C., Shelley, A., Ritter, W. (2000). Associated deficits in mismatch negativity generation and tone matching in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 111, 1733-1737.
- Javitt, D.C., Spencer, K.M., Thaker, G.K., Winterer, G., Hajós, M. (2008). Neurophysiological biomarkers for the drug development in schizophrenia. *Nature Reviews Drugs Discovery*, 7, 68-83.

- Jensen, J., Willeit, M., Zipursky, R.B., Savina, I., Smith, A.J., Menon, et al. (2008). The formation of abnormal associations in schizophrenia: neural and behavioral evidence. *Neuropsychopharmacology*, 33, 473-479.
- Jernigan, T.L., Zisook, S., Heaton, R.K., Moranville, J.T., Hesselink, J.R., Braff, D.L. (1991). Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Lenticular Nuclei and Cerebral Cortex in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48, 881-890.
- Jessen, F., Fries, T., Kucharski, C., Nishimura, T., Hoenig, K., Maier, W., et al. (2001). Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neuroscience Letter*, 309, 185-188.
- Johns, L.C. (2005). Hallucinations in the general population. *Current Psychiatry Reports*, 7, 162-167.
- Johnson, R. (1993). On the neural generators of P300 components of the event related potential. *Psychophysiology*, 30, 90-97.
- Johnson-Selfridge, M., Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: Meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 305-316.
- Jones, M.B., Offord, D. (1975). Independent transmission of IQ and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 126, 185-190.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344, 1398-1402.
- Jonsson, E.G., Flyckt, L., Burgert, E., Crocq, M.A., Forslund, K., Mattila-Evenden, M., et al. (2003). Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *Psychiatric Genetics*, 13, 1-12.
- Kaipio, M., Novitski, N., Tervaniemi, M., Alho, K., Ohman, J., Salonen, O., et al. (2001). Fast vigilance decrement in closed head injury patients as reflected by the mismatch negativity (MMN). *NeuroReport*, 12, 1517.
- Kalus, P., Muller, T. J., Zusratter, W., Senitz, D. (2000). The dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons in schizophrenic patients. *NeuroReport*, 11, 3621-3625.
- Kane, J.M. (1996). Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 334, 34-41.
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 13-23.
- Kapur, S., Mizrahi, R., Li, M. (2005). From dopamine to salience to psychosis-linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophrenia Research*, 79, 59-68.
- Kapur, S., Seeman, P. (2001) Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 158, 360-369.

- Karayorgou, M., Morris, M.A., Morrow, B., Shprintzen, R.J., Goldberg, R., Borrow, J., et al. (1995). Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 92, 7612-7616.
- Karayorgou, M., Simon, T.J., Gogos, J.A. (2010). 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 402-416.
- Karniski, W., Blair, R. (1989). Topographical and temporal stability of the P300. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72, 373.
- Karoumi, B., Laurent, A., Rosenfeld, F., Rochet, T., Brunon, A., Dalery, J., et al. (2000). Alteration of event related potentials in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 41, 325-334.
- Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Onitsuka, T., Spencer, M.H., et al. (2003). Progressive decrease of left Heschl's gyrus and planum temporale gray matter volume in schizophrenia: a longitudinal MRI study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 60, 766-775.
- Katayama, J., Polich, J. (1998). Stimulus context determines P3a and P3b. *Psychophysiology*, 35, 23-33.
- Kathmann, N., Frodl-Bauch, T., Hegerl, U. (1999). Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clinical Neurophysiology*, 110, 317-323.
- Kawakubo, Y., Kamio, S., Nose, T., Iwanami, A., Nakagome, K., Fukuda, M., et al. (2007). Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 152, 261-265.
- Kawasaki, Y., Maeda, Y., Higashima, M., Nagasawa, T., Koshino, Y., Suzuki, M., et al. (1997). Reduced auditory P300 amplitude, medial temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 26, 107-115.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kay, S.R., Sevy, S. (1990). Pyramidal model of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 537-545.
- Keefe, R.S., Silva, S.G., Perkins, D.O., Lieberman, J.A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 201-222.
- Keefe, R.S.E., Eesley, C.E., Poe, M.P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57, 688-691.
- Keefe, R.S.E. (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for Schizophrenia? *World Psychiatry*, 7, 22-28.
- Keefe, R.S.E., Bilder, R.M., Davis, S.M., Harvey, P.D., Plamer, B.W., Gold, J.M., et al. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of General Psychiatry*, 64, 633-47.



- Keefe, R.S.E., Bilder, R.M., Harvey, P.D., Davis, S.M., Palmer, B.W., Gold, J.M., et al. (2006). Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2033-2046.
- Keefe, R.S.E., Perkins, D.O., Gu, H., Zipursky, R.B., Christensen, B.K., Lieberman, J.A. (2006). A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 88, 26-35.
- Keefe, R.S.E., Silverman, J.M., Roitman, S.E.L., Harvey, D., Duncan, M.A., Alroy, D., et al. (1994). Performance of nonpsychotic relatives of schizophrenic patients on cognitive tests. *Psychiatry Research*, 53, 1-12.
- Keefe, R.S.E., Sweeney, J.A., Gu, H., Hamer, R.M., Perkins, D.O., McEvoy, J.P., et al. (2007). Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1061-1071.
- Kendler, K.S. (1983). Overview: A current perspective on twin studies of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 140, 1413-1425.
- Kendler, K.S., Gruenberg, A.M., Kinney, D.K. (1994). Independent Diagnoses of Adoptees and Relatives As Defined by DSM-III in the Provincial and National Samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 456-468.
- Kendler, K.S., Kessler, R.C., Walters, E.E., MacLean, C., Neale, M.C., Heath, A.C., et al. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, 152, 833-842.
- Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., O'Hare, A., Spellman, M., Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Archives of General Psychiatry*, 50, 527-540.
- Kenemans, J.L., Verbaten, M.N., Roelofs, J.W., Slangen, J.L. (1989). 'Initial-' and 'change-orienting reaction' event-related potentials. *Biological Psychiatry*, 28, 199-226.
- Keshavan, M.S., Tandon, R., Boutros, N.N., Nasrallah, H.A. (2008). Schizophrenia, "just the facts". What we know in 2008. Part 3: Pathophysiology. *Schizophrenia Research*, 106, 89-107.
- Kety, S.S. (1983). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees, findings relevant to genetic and environmental factors in etiology. *American Journal of Psychiatry*, 140, 720-727.
- Kety, S.S. (1988). Schizophrenia illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish National Sample. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 217-222.
- Kety, S.S., Rosenthal, D., Wender, P.H., Schulsinger, F. (1968). The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. In Kety, S.S., Rosenthal, D. (Eds.). *The transmission of schizophrenia*. (pp. 345-362). New York: Pergamon.

- Kety, S.S., Wender, P.H., Jacobsen, B., Ingraham, L.J., Jansson, L., Faber, B., et al. (1994). Mental Illness in the Biological and Adoptive Relatives of Schizophrenic Adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the Rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry*, 52, 442-455.
- Khashan, A.S., Abel, K.M., McNamee, R., Pedersen, M.G., Webb, R.T., Baker, P.N., et al. (2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry*, 65, 146-152.
- Kiang, M., Braff, D., Sprock, J., Light, G.A. (2009). The relationship between preattentive sensory processing deficits and age in schizophrenia patients. *Clinical Neurophysiology*, 120, 1949-1957.
- Kiang, M., Kutas, M., Light, G.A., Braff, D.L. (2008). An Event-Related Brain Potential Study of Direct and Indirect Semantic Priming in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 165, 74-81.
- Kidogami, Y., Yoneda, H., Asaba, H., Sakai, T. (1992). P300 in first degree relatives of schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 6, 9-13.
- Kiehl, K., Laurens, K., Duty, T., Forster, B., Liddle, P. (2001). Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, 38, 133-142.
- Kileny, P.R., Kripal, J.P. (1987). Test-retest variability of auditory event-related potentials. *Ear Hear*, 8, 110-114.
- Kinoshita, S., Inoue, M., Maeda, H., Nakamura, J., Morita, K. (1996). Long-term patterns of change in ERPs across repeated measurements. *Physiology and Behaviour*, 60, 1087-1092.
- Knight, R.T., Scabini D., Woods, D.L., Clayworth, C. (1988). The effects of lesions of superior temporal gyrus and inferior parietal lobe on temporal and vertex components of the human AEP. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 70, 499-509.
- Knowles, E., David, A.S., Reichenberg, A. (2010). Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *American Journal of Psychiatry*, 167, 828-835.
- Kogoj, A., Pirtosek, Z., Tomori, M., Vodusek, D.B. (2005). Event-related potentials elicited by distractors in an auditory oddball paradigm in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 137, 49-59.
- Kok, A. (2001). On the utility of P300 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38, 557-577.
- Korzyukov, O., Pflieger, M.E., Wagner, M., Bowyer, S.M., Rosburg, T., Sundaresan, K., et al. (2007). Generators of the intracranial P50 response in auditory sensory gating. *Neuroimage*, 35, 814-826.
- Krabbendam, L., Van Os, J. (2005). Schizophrenia and urbanicity: A major environmental influence - Conditional on genetic risk. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 795-799.
- Kramer, A.F., Strayer, D.L. (1988). Assessing the development of automatic processing: an application of dual-task and event-related brain potential methodologies. *Biological Psychology*, 26, 231-267.

- Kravariti, E., Morris, R.G., Rabe-Hesketh, S., Murray, R.M., Frangou, S. (2003). The maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function in adolescents with recent onset schizophrenia. . *Schizophrenia Research*, 61, 137-148.
- Kremen, W.S., Buka, S.L., Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Koren, D., Tsuang, M.T. (1998). IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *American Journal of Psychiatry*, 155, 672-7.
- Kremen, W.S., Hoff, A.L. (2004). Neurocognitive deficits in the biological relatives of individuals with schizophrenia. In W.S. Stone, S.V. Faraone, M.T. Tsuang (Eds.). *Early clinical intervention and prevention with schizophrenia*. (pp. 133-158). New Jersey: Humana Press.
- Kremen, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Toomey, R., Tsuang, M.T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 743-752.
- Kremen, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Pepple, J.R., Tsuang, M.T. (1992). Attention/information-processing factors in psychotic disorders replication and extension of recent neuropsychological findings. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 180, 89-93.
- Kristian, H.S, Beers, S.R., Kmiec, J.A., Keshavan, M.S., Sweeney, J.A. (2004). Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 127-136.
- Kujala, T., Kalio, J., Tirvaniemi, M., Näätänen, R. (2001) The mismatch negativity as an index of temporal processing in audition. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1712-1719.
- Kulhara, P. Kota, S.K., Joseph, S. (1986). Positive and negative subtypes of schizophrenia. A study from India. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 74, 353-359.
- Kulkarni, J., Castella, A., Fitzgerald, P.B., Gurvich, C.T., Bailey, M., Bartholomeusz, C., et al. (2008). Estrogen in Severe Mental Illness. A Potential New Treatment Approach. *Archives of General Psychiatry*, 65, 955-960.
- Kumari, V., Das, M., Zachariah, E., Ettinger, U., Sharma, T. (2005). Reduced prepulse inhibition in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Psychophysiology*, 42, 588-594.
- Kumari, V., Soni, W., Mathew, V.M., Sharma, T. (2000). Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia : effects of age of onset of illness, symptoms, and medication. *Archives of General Psychiatry*, 57, 609-614.
- Kumari, V., Soni, W., Sharma, T. (1999). Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1046-1051.
- Kunugi, T., Tanaka, M., Hori, H., Hashimoto, R., Saitoh, R., Hironaka, N. (2007). Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Neuroscience Research*, 59, 23-28.
- Kurtz, M.M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*, 74, 15-26.

- Kutas, M., McCarthy, G., Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: P300 a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197, 792-795.
- Lane, E.A., Albee, G.W. (1964). On childhood intellectual decline of adult schizophrenics: a reassessment of an earlier study. *Journal of Abnormal Psychology*, 73, 174-177.
- Laroi, F., Van der Linden, M., Marczewski, P. (2004). The effects of emotional salience, cognitive effort and meta-cognitive beliefs on a reality monitoring task in hallucination-prone subjects. *British Journal of Clinical Psychology*, 43, 221-233.
- Laurent, A., Garcia-Larrea, L., d'Amato, T., Bosson, J., Saoud, M., Marie-Cardine, M., et al. (1999). Auditory event-related potentials and clinical scores in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 86, 229-238.
- Lauronen, E., Levinson, D.F., Veijola, J., Miettunen, J., Jones, P.B., Fenton, W.S., et al. (2005). Recovery from schizophrenic psychoses within the northern Finland 1966 Birth Cohort. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 375-383.
- Leão, T.S., Sundquist, J., Frank, G., Johansson, L.M., Johansson, S.E., Sundquist, K. (2006). Incidence of schizophrenia or other psychoses in first- and second-generation immigrants: a national cohort study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194, 27-33.
- Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., Paus, D., Mallet, J. (1998). Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends in Neurosciences*, 21, 102-105.
- Lee, J., Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 599-611.
- Lee, M.A., Thompson, P.A., Meltzer, H.Y. (1994). Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 82-87.
- Lenzenweger, M.F. (2011). Schizotypy: reflections on the bridge to schizophrenia and obstacles on the road ahead to etiology and pathogenesis. In: Ritsner, M.S. (Ed.). *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders. Volume I: Conceptual Issues and Neurobiological Advances*. (pp. 127-141). New York: Springer.
- Leonard, S., Gault, J., Hopkins, J., Logel, J., Vianzon, R., Short, M., et al. (2002). Association of Promoter Variants in the  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Gene with an Inhibitory Deficit Found in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1085-1096.
- Lewis, C.M., Levinson, D.F., Wise, L.H., DeLisi, L.E., Straub, R.E., Hovatta, I., et al. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 73 (1), 34-48.
- Li, T., Ma, X., Sham, P.C., Sun, X., Hu, X., Wang, Q., et al. (2004). Evidence for association between novel polymorphisms in the PRODH gene and schizophrenia in a Chinese population. *American Journal of Human Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 129, 13-15.

- Lieberman, R.P. (1998). International perspectives on skills training for persons with mental disabilities. *International Review of Psychiatry* (special issue), 10:1-89.
- Liddle, P.F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.
- Lieberman, J.A., First, M.B. (2007). Renaming schizophrenia. Diagnosis and treatment are more important than semantics. *BMJ*, 334, 108.
- Light, G.A., Braff, D.L. (2005a). Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Archives of General Psychiatry* 62, 462-475.
- Light, G.A., Braff, D.L. (2005b). Stability of mismatch negativity deficits and their relationship to functional impairments in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1741-1743
- Light, G.A., Geyer, M.A., Clementz, B.A., Cadenhead, K.S., Braff, D.L. (2000). Normal P50 Suppression in Schizophrenia Patients Treated With Atypical Antipsychotic Medications. *American Journal of Psychiatry*, 157, 767-771.
- Lin, Y.T., Liu, C.M., Chiu, M.J., Liu, C.C., Chien, Y.L., Hwang, T.J., et al. (2012). Differentiation of schizophrenia patients from healthy subjects by mismatch negativity and neuropsychological tests. *PLoS One*, 7, e34454.
- Linden, D. (2005). The P300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*, 11, 563-576.
- Lindenmayer, J.P., Grochowski, S., Hyman, R.B. (1995). Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophrenia Research*, 14, 229-234.
- Linscott, R., van Os, J. (2010). Systematic Reviews of Categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 391-419.
- Liu, H., Heath, S.C., Karayiorgou, M. (2002). Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 99, 3717-3722.
- López, J., López, V., Rojas, D., Carrasco, X., Rothhammer, P., García, R., et al. (2004). Effect of psychostimulants on distinct attentional parameters in attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Research*, 37, 461-468.
- Luck, S.J. (2005). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Lysaker, P., Bell, M. (1994). Insight and cognitive impairment in schizophrenia performance on repeated administrations of the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 11.
- Lyytinen, H., Blomberg, A., Näätänen, R. (1992). Event-related potentials and autonomic responses to a change in unattended auditory stimuli. *Psychophysiology*, 29, 523-534.

- MacCabe, J.H., Lambe, M.P., Cnattingius, S., Torráng, A., Björk, C., Sham, P.C. et al. (2008). Scholastic achievement at age 16 and risk of schizophrenia and other psychoses: a national cohort study. *Psychological Medicine*, 38, 1133-1140.
- Magno, E., Yeap, S., Thakore, J.H., Garavan, H., De Sanctis, P., Foxe, J.J. (2008) Are auditory-evoked frequency and duration mismatch negativity deficits endophenotypic for schizophrenia? High-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives and first-episode and chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 64, 385-391.
- Maier, W. (2003). Psychiatric Genetics. Overview on achievements, problems, perspectives. In M. Leboyer, F. Bellivier (Eds.). *Psychiatric genetics*. (pp. 3-20). New Jersey: Humana Press.
- Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., Hallmayer, J. (1993). Continuity and Discontinuity of Affective Disorders and Schizophrenia. Results of a Controlled Family Study. *Archives of General Psychiatry*, 50, 871-883.
- Malaspina, D. (2006). Schizophrenia: a neurodevelopmental or a neurodegenerative disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, e07.
- Malaspina, D., Harlap, S., Fennig S., Heiman, D., Nahon, D., Feldman, D., et al. (2001) Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58 (4), 361-367.
- Malla, A.K., Norman, R.M.G., Williamson, P., Cortese, L., Diaz, F. (1993). Three syndrome concept of schizophrenia: A factor analytic study. *Schizophrenia Research*, 10, 143-150.
- Marcelis, M., Suckling, J., Woodruff, P., Hofman, P., Bullmore, E., van Os, J. (2003). Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. *Psychiatry Research*, 122, 153-167.
- March, D., Hatch, S.L., Morgan, C., Kirkbride, J.B., Bresnahan, M., Fearon, P., et al. (2008). Psychosis and place. *Epidemiologic Reviews*, 30, 84-100.
- Marques-Teixeira, J. (2003). *Défice cognitivo na esquizofrenia. Dos consensos às incertezas*. Lisboa: Vale e Vale.
- Marques-Teixeira, J. (2005a). Endofenótipos cognitivos e risco na esquizofrenia. *Saúde Mental*, 7, 7-10.
- Marques-Teixeira, J. (2005b). *Manual de avaliação da disfunção cognitiva na esquizofrenia*. Lisboa: Vale e Vale.
- Marques-Teixeira, J. (2011). Reserva cognitiva e esquizofrenia. *Saúde Mental*, 13, 6-10.
- Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., Medley, L., Croudace, T. (1996). The course of schizophrenia over 13 years: a report from the International Study on schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization. *British Journal of Psychiatry*, 169, 580-586.
- Mathalon, D.H., Ford, J.M, Pfefferbaum, A. (2000). Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biological Research*, 47, 434-449.

- Matsumoto, K., Yamazakia, H., Nakamura, M., Sakaia, H., Miura, N., Kato, T., et al. (2005). Reduced word-repetition effect in the event-related potentials of thought-disordered patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 134, 225–231.
- McCarley R.W., Faux S.F., Shenton M.E., LeMay M., Cane M., Ballinger R., et al. (1989). CT abnormalities in schizophrenia: a preliminary study of their correlations with P300/P200 electrophysiological features and positive/negative symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 46, 698-708.
- McCarley R.W., Faux S.F., Shenton M.E., Nestor P.G., Adams J. (1991). Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophrenia Research*, 4, 209-231.
- McCarley, R.W., Faux, S.F., Shenton, M.E., LeMay, M., Cane, M., Ballinger, R., et al. (1989). CT abnormalities in schizophrenia: a preliminary study of their correlations with P300/P200 electrophysiological features and positive/negative symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 46, 698-708.
- McCarley, R.W., Hsiao, J., Freedman, R., Pfefferbaum, A., Donchin, E. (1996). Neuroimaging and the cognitive neuroscience of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 703-726.
- McCarley, R.W., O'Donnell, B.F., Niznikiewicz, A.M., Salisbury, D.F., Potts, G.F., Hirayasu, Y., et al. (1997). Update on electrophysiology in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 9, 373-386.
- McCarley, R.W., Shenton, M.E., O'Donnell, B.F., Faux, S.F., Kikinis, R., Nestor, P.G. et al. (1993). Auditory P300 abnormalities and left posterior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Archives of Genreal Psychiatry*, 50, 190-197.
- McDonald, C., Murray, R. (2008). Exploring intermediate phenotypes of psychosis. In McDonald, C. (Ed.). *The Maudsley Family study of psychosis. A quest for intermediate phenotypes*. (pp. 1-20). Sussex: Psychology Press.
- McEvoy, J.P., Freudenreich, O., Wilson, W.H. (1999). Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 125–129.
- McGlashan, T.H. (1998). Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. *The British Journal of Psychiatry*, 172, 3-6.
- McGlashan, T.H., Hoffman, R.E. (2000). Schizophrenia as a Disorder of Developmentally Reduced Synaptic Connectivity. *Archives of General Psychiatry*, 57, 637-648.
- McGorry, P.D., Hickie, I.B., Yung, A.R., Pantelis, C., Jackson, H.J. (2006). Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 616-622.

- McGrath, J., Saha S., Welham J., El Saadi, O., MacCauley, C., Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*, 2, 13.
- McGurk, S.R., Meltzer, H.Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 45, 175-184.
- Mednick, S., Machon, R.A., Huttunen, M.O., Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*, 45, 189-192.
- Meehl, P. E. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*, 17, 827-838.
- Menezes, P.R. (2009). Incidence and outcome of schizophrenia across the globe. In W.F. Gattaz, G. Busatto (Eds.). *Advances in Schizophrenia Research* (pp. 3-17). New York: Springer.
- Mertens, R., Polich, J. (1997). P 300 from a single-stimulus paradigm: passive versus active tasks and stimulus modality. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 104, 488-497.
- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.I., Goff, K.P., Faraone, S.V., Seidman, L.J. (2009). Neurocognition in first episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23, 315-336.
- Messias, E.L., Chen, C.Y., Eaton, W.W. (2007). Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. In Barth, S.E. (Ed.). *Psychiatry Clinics of North America*, vol. 30,3: *Schizophrenia: a Complex disease necessitating complex care*. (pp. 323-38). Philadelphia: Saunders.
- Meyer-Lindenberg, A., Bullmore, E.T. (2011). Functional brain in schizophrenia. In D.R. Weinberger, P.J. Harrison (Eds). *Schizophrenia*. (pp. 353-371). Chichester: Blackwell.
- Meyer-Lindenberg, A., Nichols T., Callicott, J.H., Ding, J., Kolachana, B., Buckholtz, J. et al. (2006). Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Molecular Psychiatry*, 11, 867-877.
- Michie, P., Fox, A., Ward, P., Catts, S., McConaghy, N. (1990). Event-related potential indices of selective attention and cortical lateralization in schizophrenia. *Psychophysiology*, 27, 209-227.
- Mizrahi, R., Kiang, M., Mamo, D.C., Arenovich, T., Bagby, R.M., Zipursky, R.B., et al. (2006). The selective effect of antipsychotics on the different dimensions of the experience of psychosis in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 88, 111-118.
- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S., Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56, 749-756.
- Morgan, V.A., Leonard, H., Bourke, J., Jablensky, A. (2008). Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: a population-based study. *British Journal of Psychiatry*, 193, 365-372.
- Morlet, D., Bouchet, P., Fisher, C. (2000) Mismatch negativity and N100 monitoring: potential clinical value and methodological advances. *Audiology and Neurotology*, 5, 198-206.



- Morris, R.G., Rushe, T., Woodruffe, P.W.R., Murray, R.M. (1995). Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophrenia Research*, 14, 235-246.
- Muir W.J., St. Clair D.M., Blackwood, D.H. (1991) Long-latency auditory event related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychological Medicine*, 21, 867-879.
- Munk-Jorgensen, P. (1987). First-admission rates and marital status of schizophrenics. *Acta Psychiatrica*, 76, 210-216.
- Munk-Jorgensen, P., Ewald, H. (2004). Epidemiology in neurobiological research: exemplified by the influenza-schizophrenia theory. *British Journal of Psychiatry*, 40 (Suppl), 30-32.
- Murray, R.M., Lewis, S.W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BM*, 295(6600), 681-682.
- Murray, C.J., Lopez, A.D. (1997). Global mortality, disability and contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet*, 349, 1436-1442.
- Murray, G.K., Corlett, P.R., Clark, L., Pessiglione, M., Blackwell, A.D., Honey, G. et al. (2008). How dopamine dysregulation leads to psychotic symptoms? Abnormal mesolimbic and mesostriatal prediction error signaling in psychosis. *Molecular Psychiatry*, 13, 239.
- Myles-Worsley, M. (2002). P50 Sensory Gating in Multiplex Schizophrenia Families from a Pacific Island Isolate. *American Journal of Psychiatry*, 159, 2007-2012.
- Myles-Worsley, M., Coon, H., Tiobech, J., Collier, J., Dale, P., Wender, P., et al. (1999). Genetic epidemiological study of schizophrenia in Palau, Micronesia: prevalence and familiarity. *American Journal of Medical Genetics. Part B: (Neuropsychiatric Genetics)*, 88, 4-10.
- Näätänen, R. (1990). The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral and Brain Sciences*, 13, 201-288.
- Näätänen, R. (1992). *Attention and brain function*. Erlbaum, New Jersey: Hillsdale.
- Näätänen, R., Alho, K. (1997). Mismatch negativity - the measure for central sound representation accuracy. *Audiology and Neurotology*, 2, 341-353.
- Näätänen, R., Kahkonen, S. (2009) Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 12, 125-135.
- Näätänen, R., Michie, P. (1979). Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation. *Biological Psychology*, 8, 81-136.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Reinikainen, K. (1989). Do event-related potentials to infrequent decrements in duration of auditory stimuli demonstrate a memory trace in man? *Neuroscience Letter*, 107, 347-352.

- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., Alho, K. (2007) The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2544-2590.
- Näätänen, R., Picton, J. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24, 375-425.
- Näätänen, R., Simpson, M., Loveless, N. (1982). Stimulus deviance and evoked potentials. *Biological Psychology*, 14, 53-98.
- Näätänen, R., Tervaniemi, M., Sussman, E., Paavilainen, P., Winkler, I. (2001). "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends of Neuroscience*, 24, 283-288.
- Näätänen, R., Winkler, I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychology Bulletin*, 125, 826-859.
- Nagamoto, H.T., Adler, L.E., Hea, R.A., Griffith, J.M., McRae, K.A., Freedman, R. (1996). Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biological Psychiatry*, 40, 181-188.
- Nagamoto, H.T., Adler, L.E., Waldo, M.C., Freedman, R. (1989). Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biological Psychiatry*, 25, 549-561.
- Nagasawa T., Kamiya T., Kawasaki Y., Higashima M., Urata K., Sakai N, et al. (1999). The relationship between auditory ERP and neuropsychological assessments in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 34, 267-274.
- Naqvi, H.A. (2008). Schizophrenia: a concept. *Journal of Pakistan Medical Association*, 58, 133-137.
- Nashida, T., Yabe, H., Sato, Y., Hiruma, T., Sutoh, T., Shinozaki, N., et al. (2000). Automatic auditory information processing in sleep. *Sleep*, 23, 821-828.
- Neuhaus, A., Bajbouj, M., Kienast, T., Kalus, P., von Haebler, D., Winterer, G., et al. (2006). Persistent dysfunctional frontal lobe activation in former smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 186, 191-200.
- Nicodemus, K.K., Marengo, S., Batten, A.J. Vakkalanka, R., Egan, M.F., Straub, R.E., et al. (2010). Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/ vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Molecular Psychiatry*, 13, 873-877.
- Nicolson, R., Rapoport, J.L. (1999). Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biological Psychiatry*, 46, 1418-1428.
- Niznikiewicz, M.A., Patel J.K., McCarley, R., Sutton, J., Chau, D.T., Wojcik, J., et al. (2005). Clozapine action on auditory P3 response in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 76, 19-21.
- Nopoulos, P., Flashman, L., Flaum, M., Arndt, S., Andreasen, N. (1994). Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 29-37.
- Norman, D.A., Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.). *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory* (pp. 1-18). New York: Plenum.

- Norton, N., Williams, H.J., Owen, M.J. (2006). An update of the genetics of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 158-164.
- Novak, G., Ritter W., Vaughan, Jr. H.G. (1992). Mismatch detection and the latency of temporal judgments. *Psychophysiology*, 29, 398-411.
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, 29-39.
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Gitlin, M., Ventura, J., Goldstein, M.J., Snyder, K.S. et al. (1992). Developmental processes in schizophrenia disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 387-425.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Blaade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165, 203-213.
- O'Donnell, B.F., Faux, S.F., McCarley, R.W., Kimble, M.O. Salisbury, D.F., Nestor, P.G., et al. (1995). Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia: electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. *Archives of General Psychiatry*, 52, 544-549.
- O'Donnell, B.F., Hokama, H., McCarley, R.W., Smith, R.S., Salisbury, D.F., Mondrow, E., et al. (1994). Auditory ERPs to non-target stimuli in schizophrenia: relationship to probability, task-demands, and target ERPs. *International Journal of Psychophysiology*, 17, 219-231.
- O'Donnell, B.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W., Faux, S.F., Smith, R.S., Salisbury, D.F., et al. (1993). The auditory N2 component in schizophrenia: Relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. *Biological Psychiatry*, 34, 26-40.
- O'Donnell, B.F., Vohs, J.L., Hetrick, W.P., Carroll, C.A., Shekhar, A. (2004). Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 53, 45-55.
- Oades, R., Dittmann-Balcar, A., Zerbin, D., Grzella, I. (1997). Impaired attention-dependent augmentation of MMN in nonparanoid vs paranoid schizophrenic patients: a comparison with obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Biological Psychiatry*, 41, 1196-1210.
- Oades, R.D., Zerbin, D., Dittmann-Balcar, A. (1995). The topography of event-related potentials in passive and active conditions of a 3-tone auditory oddball test. *International Journal of Neuroscience*, 81, 249-264.
- Oades, R.D., Zerbin, D., Dittmann-Balcar, A., Eggers, C. (1996). Auditory event-related potential (ERP) and difference-wave topography in schizophrenic patients with/without active hallucinations and delusions: a comparison with young obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy subjects. *International Journal of Psychophysiology*, 22, 185-214.

- Ogura, C., Nageishi, Y., Matsubayashi, M., Omura, F., Kishimoto, A., Shimokochi, M. (1991). Abnormalities in event-related potentials, N100, P200, P300 and slow wave in schizophrenia. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 45, 57-65.
- Organização Mundial de Saúde (Coord.). (1992). *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Osler, M., Lawlor, D.A., Nordentoft, M. (2007). Cognitive function in childhood and early adulthood and hospital admission for schizophrenia and bipolar disorders in Danish men born in 1953. *Schizophrenia Research*, 92, 132-141.
- Owen, M.J., Craddock, N., Jablensky, A. (2007). The genetic deconstruction of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 905-911.
- Pakarinen, S., Takegata, R., Rinne, T., Huotilainen, M., Näätänen, R. (2007). Measurement of extensive auditory discrimination profiles using the mismatch negativity (MMN) of the auditory event-related potential (ERP). *Clinical Neurophysiology*, 118, 177-185.
- Pakkenberg, B. (1990). Pronounced Reduction of Total Neuron Number in Mediodorsal Thalamic Nucleus and Nucleus Accumbens in Schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1023-1028.
- Palha, A.P., Esteves, M.F. (1997). The origins of the dementia praecox. *Schizophrenia Research*, 28, 99-103.
- Palmer, B.V., Heaton, R.K. (2000). Executive dysfunction in schizophrenia. In T. Sharma, P.D. Harvey (Eds.). *Cognition in schizophrenia, impairments, importance and treatment strategies*. (pp. 52-72). Cambridge: Oxford University Press.
- Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., et al. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11, 437-446.
- Palmer, B.W., McClure, E.S., Jeste, D.V. (2001). Schizophrenia in late life: findings challenge traditional concepts. *Harvard Review of Psychiatry*, 9, 51-58.
- Palmer, C.G.S., Mallery, E., Turunen, J.A., Hsieh, H.-J., Peltonen, L., Lonnqvist, J., et al. (2008). Effect of Rhesus D incompatibility on schizophrenia depends on offspring sex. *Schizophrenia Research*, 104, 135-145.
- Pantelis, C., Yucel, M., Wood, S.J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G., et al. (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 672-696.
- Park, S., Püschel, J., Sauter, B.H., Rentsch, M., Hell, D. (1999). Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biological Psychiatry*, 46, 392-400.
- Pass, H., Klorman, R., Salzman L., Klein, R., Kaskey, G. (1980). The late positive component of the evoked response in acute schizophrenia during a test of sustained attention. *Biological Psychiatry*, 15, 9-20.

- Patterson, T.I., Lacro, J., McKibbin, C.L., Moscona, S., Hughs, T., Jeste, D.V. (2002). Medication management ability assessment: results from a performance based measure in older patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 11-19.
- Pedersen, C.B., Mortensen, P.B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1039-1046.
- Pekkonen, E., Rinne, T., Näätänen, R. (1995). Variability and replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96, 546-554.
- Peralta, V., Cuesta, M.J. (2003). The nosology of psychotic disorders: a comparison among competing classification systems. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 413-425.
- Peralta, V., Cuesta, M.J. (2007). A dimensional and categorical architecture for the classification of psychotic disorders. *World Psychiatry*, 6, 36-37.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., de Leon, V. (1992). Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 161, 335-343.
- Perkins, D.O., (2006). Review: longer duration of untreated psychosis is associated with worse outcome in people with first episode psychosis. *Evidence-based Mental Health*, 9, 36.
- Perkins, D.O., Gu, H., Boteva, K., Lieberman, J.A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1785-17804.
- Perrault, N., Picton, T.W. (1984). Event-related potentials recorded from the scalp and nasopharynx. I. N1 and P2. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59, 177-194.
- Perry, W., Braff, D.L. (1996). Disturbed thought and information processing deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39, 549.
- Petanjek, Z., Judas, M., Simic, G., Rasin, M.R., Uylings, H.B., Rakic, P., et al. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 108, 13281-13286.
- Pfefferbaum, A. (1984). Clinical application of the P3 component of event related potentials: II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59, 546-554.
- Pfefferbaum, A., Ford, J., White, P., Roth, W. (1989). P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1035-1044.
- Pfefferbaum, A., Roth, W.T, Ford, J.M. (1995). Event-Related Potentials in the Study of Psychiatric Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52, 559-563
- Picton, T.W., Hillyard, S.A. (1974). Human auditory evoked potentials: II. Effects of attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36, 191-199.

- Pogue-Geile, M., Garrett, A., Brunke, J., Hall, J. (1991). Neuropsychological impairments are increased in siblings of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 4, 390.
- Polich, J. (1989). P300 from a passive auditory paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 74, 312-320.
- Polich, S., Criado, J. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60, 172-185.
- Pollock, V.E., Schneider, L.S. (1992). Reliability of late positive component activity (P3) in healthy elderly adults. *Journal of Gerontology*, 47, m88-m92.
- Potts, G.F., Dien, J., Harry-Speiser, A.L., McDougal, L.M., Tucker, D.M. (1998). Dense sensor array topography of the event-related potential to task-relevant auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106, 444-456.
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., Murray, R., Harrington, H. (2000). Children's Self-Reported Psychotic Symptoms and Adult Schizophreniform Disorder. A 15-Year Longitudinal Study. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1053-1058.
- Preston, G.A., Weinberger, D.R. (2005). Intermediate phenotypes in schizophrenia: a selected review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7, 165-179.
- Price, G.W., Michie, P.T., Johnston, J., Innes-Brown, H., Kent, A., Clissa, P., et al. (2006). A multivariate electrophysiological endophenotype, from a unitary cohort, shows greater research utility than any single feature in the Western Australian family study of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60, 1-10.
- Pull, C.B. (2002). Diagnosis of Schizophrenia: a review. In Maj, M., Santorius, N. (Eds.). *Schizophrenia*. (pp. 1-74). Chichester: Wiley.
- Purdon, S.E., Jones, B.D., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S.R. et al (2002). Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Archives of General Psychiatry*, 57, 249-58.
- Quednow, B.B., Fromman, I., Berning, J., Kühn, K.U., Maier, W., Wagner, M. (2008). Impaired sensorimotor gating of the acoustic startle in the prodrome of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64, 766-773.
- Ragland, J.D., Yoon, J., Minzenberg, M. J., , Carter, C.S. (2007). Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. *International Review of Psychiatry*, 19, 417-427.
- Rakic, P., Bourgeois, J.P., Goldman-Rakic, P.S. (1994). Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. *Progress in Brain Research*, 102, 227-243.
- Ram, R., Bromet, E.J., Eaton, W.W., Pato, C., Schwartz, J.E. (1992). The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophrenia Bulletin*, 8 (2), 85-207.

- Rao, K., Ananthnarayanan, C., Gangadhar, B., Janakiramaiah, N. (1995). Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. *Neuropsychobiology*, 32, 171-174.
- Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update. *Molecular Psychiatry*, 10, 434-449.
- Rasser, P.E., Schall, U., Todd, J., Michie, P.T., Ward, P.B., Johnston, P., et al. (2009). Gray matter deficits, mismatch negativity, and outcomes in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. (Epub).
- Reichenberg, A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Clinical Research*, 12, 383-392.
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S., Murray, R.M., et al. (2010). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia, a 30-year study. *American Journal of Psychiatry*, 167, 160-169.
- Reichenberg, A., Harvey, P.D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance –based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin*, 133, 833-858.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J. (2002). A Population-Based Cohort Study of Premorbid Intellectual, Language, and Behavioral Functioning in Patients With Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Nonpsychotic Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159, 2027-2035.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., et al. (2005). Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1297-1304.
- Rentsch, J., Jockers-Scherübl, M.C., Boutros, N.N., Gallinat, J. (2008). Test–retest reliability of P50, N100 and P200 auditory sensory gating in healthy subjects. *International Journal of Psychophysiology*, 67, 81-90.
- Rif, J., Hari, R., Hämäläinen, M.S., Sams, M. (1991). Auditory attention affects two different areas in the human supratemporal cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79, 464-472.
- Riley, B.P., Makoff, A., Mogudi-Carter, M., Jenkins, T., Williamson, R., Collier, D., et al. (2000). Haplotype transmission disequilibrium and evidence for linkage of the CHR7A7 gene region to schizophrenia in Southern African Bantu families. *American Journal of Medical Genetics*, 96, 196–201.
- Rinne, T., Alho, K., Ilmoniemi, R., Virtanen, J., Näätänen, R. (2000). Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage*, 12, 14-19.
- Rinne, T., Antila, S., Winkler, I. (2001). Mismatch negativity is unaffected by top-down predictive information. *NeuroReport*, 12, 2209-2213.
- Rissling, A.J., Light, G.A. (2010). Neurophysiological measures of sensory registration, stimulus discrimination and selection in schizophrenia patients. In Swerdlow, N.R. (Ed.). *Behavioral Neurobiology of schizophrenia and its treatment*. (pp. 283-309). New York: Springer.

- Ritsner, M.S., Gottesman, I.I. (2009). Where do we stand in the quest for the neuropsychiatric biomarkers and endophenotypes and what next? In M.S. Ritsner (Ed.). *The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes and genes. Volume I: Neuropsychological endophenotypes and biomarkers.* (3-21). New York: Springer.
- Ritsner, M.S., Gottesman, I.I. (2011). The schizophrenia construct after 100 year of challenges. In M.S. Ritsner (Ed.). *Handbook of schizophrenia spectrum disorders. Volume I: Conceptual issues and neurobiological advances.* (pp. 1-44). New York: Springer.
- Ritter, W., Sussman, E., Deacon, D., Cowan, N., Vaughan Jr, H.G. (1999). Two cognitive systems simultaneously prepared for opposite events. *Psychophysiology*, 36, 835-838.
- Romani, A., Merello, S., Gozzoli, L., Zerbi, F., Grassi, M., Cosi, V. (1987). P300 and CT scan in patients with chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 151, 506-513.
- Rosenthal, D., Wender, P.H., Kety, S.S., Schulsinger, F., Welner, J., Rieder, R.O. (1975). Parent-Child Relationships and Psychopathological Disorder in the Child. *Archives of General Psychiatry*, 32, 466-476.
- Rössler, W., Riecher-Rössler, A., Angsta, J., Murray, R. (2007). Psychotic experiences in the general population: A twenty-year prospective community study. *Schizophrenia Research*, 92, 1-14.
- Roth, W., Cannon, E. (1972). Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 27, 466-471.
- Roth, W., Goodale, J., Pfefferbaum, A. (1991). Auditory event-related potentials and electrodermal activity in medicated and unmedicated schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 29, 585-599.
- Roth, W.T., Cannon E. (1972). Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 27, 466-471.
- Roth, W.T., Ford, J.M., Lewis, S.J., Kopell, B.S. (1976). Effects of Stimulus probability and task-relevance on event-related potentials. *Psychophysiology*, 13, 311-317.
- Roth, W.T., Pfefferbaum, A., Kelly, A.F., Berger, P.A., Kopell, B.S. (1981). Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiatry Research*, 4, 199-212.
- Roxborough, H., Muir, W., Blackwood, D., Walker, M., Blackburn, I. (1993). Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives. *Psychological Medicine*, 23, 305-314.
- Russo, M., Murray, R., Reichenberg, A. (2013). Cognitive impairment and symptom dimensions in psychosis. In P.D. Harvey (Ed.). *Cognitive impairment in schizophrenia. Characteristics, assessment, and treatment.* (pp. 69-84). Cambridge: Cambridge University Press
- Saha, S., Barnett, A.G., Foldi, C., Burne, T.H., Eyles, D.W., Buka, S.L. et al. (2009). Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood. *PLoS Medicine*, 6, e40.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLOS Medicine*, 2, 141.



- Saha, S., Chant, D., McGrath, J. (2007). A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1123-1131.
- Saitoh, O., Niwa, S., Hiramatsu, K., Kameyama, T., Rymar, K., Itoh, K. (1984). Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 19, 293-303.
- Salisbury, D., Shenton, M., Griggs, C., Bonner-Jackson, A., McCarley, R. (2002) Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59, 686-694.
- Salisbury, D.F., Collins, K.C., McCarley, R.W. (2010). Reductions in the N1 and P2 auditory event-related potentials in first-hospitalized and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 991-1000.
- Salisbury, D.F., Kuroki, N., Kasai, K., Shenton, M.E., McCarley, R.W. (2007). Progressive and interrelated functional and structural evidence for post-onset brain reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 521-529.
- Salisbury, D.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W. (1999). P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biological Psychiatry*, 45, 98-106.
- Sandman, C., Patterson, J. (2000). The auditory event-related potential is a stable and reliable measure in elderly subjects over a 3 year period. *Clinical Neurophysiology*, 111, 1427-1437.
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for thresh-old theory. *Neuropsychology*, 7, 273-295.
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., et al. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618-624.
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., et al. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naïve patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 124-131.
- Scherg, M., Von Cramon, D. (1986). Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 65, 344-460.
- Schmitt, A., Hasan, A., Gruber, O., Falkai, P. (2011). Schizophrenia a disorder of disconnectivity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261, 150-154.
- Schmitt, A., Reich-Erkelenz, D., Gebicke-Härter, P., Falkai, P. (2012). Estudos transcriptômicos no contexto da conectividade perturbada em esquizofrenia. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 40, 10-15.
- Schneider, K. (1959). *Clinical psychopathology*. New York: Grune and Stratton.
- Schreiber, H., Stolz-Born, G., Kornhuber, H., Born, J. (1992). Event related potential correlates of impaired selective attention children at high risk for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 32, 634-651.

- Schurhoff, F., Szoke, A., Chevalier, F., Roy, I., Meary, A., Bellivier, F., et al. (2007). Schizotypal dimensions: an intermediate phenotype associated with the COMT high activity allele. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144, 64-68.
- Schurhoff, F., Szoke, A., Meary, A., Bellivier, F., Rouillon F., Pauls, D., et al. (2003). Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1313-1319.
- Schwab, L.J., Hoefgen, B., Hanses, C., Hassenbach, M.B., Albus, M., Lerer, B., et al. (2005). Further evidence for association of variants in the AKT1 gene with schizophrenia in a sample of European sib-pair families. *Biological Psychiatry*, 58, 446-450.
- Segalowitz, S.J., Barnes, K.L. (1993). The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiology*, 30, 451-459.
- Seidman, L.J., Cassens, G.P., Kremen, W.S., Pepple, J.R. (1992). Neuropsychology of schizophrenia. In R.F. White (Ed.). *Clinical syndromes in adult neuropsychology: the practitioner's handbook*. (pp. 381-449). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Seidman, L.J., Giuliano, A.J., Smith, C.W., Stone, W.S., Glatt, S.J., Meyer, E., et al. (2006). Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and hillside adolescent high risk studies. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 507-524.
- Servan-Schreiber, D., Cohen, J.M., Steingard, S. (1996). Schizophrenic Deficits in the Processing of Context. A Test of a Theoretical Model. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1105-1112
- Sevy, S., Davidson, M. (1995). The cost of cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17, 1-5
- Shatz, C.J. (1990). Impulse activity and the patterning of connections during CNS development. *Neuron*, 5, 745-756.
- Shelley, A.M., Silipo, G., Javitt, D.C. (1999). Diminished responsiveness of ERP's in schizophrenia subjects to changes in auditory stimulation parameters: implications for the theories of cortical dysfunction. *Schizophrenia Research*, 37, 65-79.
- Shenton M.E., Faux S.F., McCarley R.W., Ballinger R., Coleman M., Duffy F.H. (1989). Clinical correlations of auditory P200 topography and left temporo-central deficits in schizophrenia: a preliminary study. *Journal of Psychiatric Research*, 23, 13-34.
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.
- Shenton, M.E., Whitford, T.J., Kubicki, M. (2010). Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12, 317-332.
- Shorter, E. (2005). *A Historical Dictionary of Psychiatry*. New York: Oxford University Press.

- Shprintzen, R.J., Goldberg, R.B., Golding-Kushner, K.J., Marion, R.W. (1992). Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 42, 141–142.
- Siegel, C., Waldo, M., Mizner, G., Adler, L.E., Freedman, R. (1984). Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Archives of General Psychiatry*, 41, 607-612.
- Silveira, C., Marques-Teixeira, J., Bastos-Leite, A.J. (2012). More than one century of schizophrenia. An evolving perspective. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200 (12), 1054-1057.
- Sipos, A., Rasmussen, F., Harrison, G., , Tynelius, P., Lewis, G., Leon, D.A., et al. (2004). Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ Clinical research*, 329 (7474), 1070.
- Smith, M., Halgren, E., Sokolik, M., Baudena, P., Musolino, A., Liegeois-Chauvel, C., et al. (1990). The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76, 235-248.
- Snitz, B.E., MacDonald, A.W., Carter, C.S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 179-194.
- Sokolov, E.N., (1963). Higher Nervous Functions: The Orienting Reflex. *Annual Review of Physiology*, 25, 545-580.
- Sorensen, H.J., Mortensen, E.L., Schiffman, J., Reimish, J.M., Maeda, J., Mednick, S.A. (2010). Early development milestones and risk of schizophrenia: a 45 year follow up of the Copenhagen Perinatal cohort. *Schizophrenia Research*, 118, 41-47.
- Souza, V.B.N., Muir, W.J., Wlaker, M.T., Glabus, M.F., Roxborough, H.M., Sharp, C.W., et al. (1995). Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Biological Psychiatry*, 37, 300-310.
- Spencer, K., Dien, J., Donchin, E. (2001) Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology*, 38, 343-358.
- Sperner-Unterweger, B. (2005). Immunological Aetiology of Major Psychiatric Disorders. *Drugs*, 65, 1493-1520.
- Spitzer, R.L., Endicott, J., Robins, E. (1978). *Research diagnostic criteria (RDC) for a selected group of functional disorders*. New York: New York State Psychiatric Institute.
- Squires, N.K., Squires, K.C., Hillyard, S.A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38, 387-340.
- St. Clair, D., Xu, M., Wang, P., Yu, Y., Fang, Y., Zhang, F., et al. (2005). Rate of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *Journal of the American Medical Association*, 294, 557-562.

- Stefanis, N.C., Hanssen, M., Smirnis, N.K., Avramopoulos, D.A., Evdokimidis, I.K., Stefanis, C.N., et al. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological Medicine*, 32, 347-358.
- Stefanis, N.C., Van Os, J., Avramopoulos, D., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Hantoumi, I., et al. (2004). Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biological Psychiatry*, 56, 510-515.
- Stefansson, H., Ophoff, R.A., Steinberg, S., Andreassen, O.A., Cichon, S., Rujescu, D., et al. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 455, 232-236.
- Stefansson, H., Sarginson, J., Kong, A., Yates, P., Steinthorsdottir, V., Gudfinnsson, E. et al. (2003). Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *American Journal of Human Genetics*, 72, 83-87.
- Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S. et al. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71, 877-892
- Stefansson, S.B., Jónsdóttir, T.J. (1996). Auditory event-related potentials, auditory digit span, and clinical symptoms in chronic schizophrenic men on neuroleptic medication. *Biological Psychiatry*, 40, 19-27.
- Stirling, J., White, C., Lewis, S., Hopkins, R., Tantam, D., Huddy, A., et al. (2003). Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophrenia Research*, 65, 75-86.
- Stone, M.H. (2006). History of Schizophrenia and its antecedents. In: Lieberman, J.F., Stroup, T.S., Perkins, D.O. (Eds.). *Textbook of schizophrenia*. (pp. 1-15). Washington: American Psychiatric Publishing.
- Strauss, E., Sherman, E., Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Strauss, J.S., Carpenter, W.T., Bartko, J.J. (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia: II. speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 61-76.
- Strik, W., Dierks, T., Boning, J., Osterheider, M., Caspari, A., Körber, J. (1992). Disorders of smooth pursuit eye movement and auditory N100 in schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 41, 227-235.
- Strik, W., Dierks, T., Maurer, K. (1993). Amplitudes of auditory P300 in remitted and residual schizophrenics: correlations with clinical features. *Neuropsychobiology*, 27, 54-60.
- Suarez, B.K., Duan, J., Sanders, A.R., Hinrichs, A.L., Jin, C.H., Hou, C., et al. (2006). Genomewide Linkage Scan of 409 European-Ancestry and African American Families with Schizophrenia:

- Suggestive Evidence of Linkage at 8p23.3-p21.2 and 11p13.1-q14.1 in the Combined Sample. *American Journal of Human Genetics*, 78, 315-333.
- Sullivan, P.F., Cheng Fan, C., Perou, C.M. (2006). Evaluating the comparability of gene expression in blood and brain. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141, 261-268.
- Sumich, A., Harris, A. Flynn, G., Whitford, T., Tunstall, N., Kumari, V. et al. (2006). Event-related potential correlates of depression, insight and negative symptoms in males with recent-onset psychosis. *Clinical Electroencephalography*, 117, 1715-1727.
- Supekar, K., Musen, M., Menon, V. (2009). Development of large-scale functional brain networks in children. *PLoS Biology*, 7, 1-15.
- Susser, E.S., Lin, S.P. (1992). Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Archives of General Psychiatry*, 49, 983-938.
- Sussman, E., Winkler, I., Wang, W. (2003). MMN and attention: competition for deviance detection. *Psychophysiology*, 40, 430-435.
- Sweeney, J.A., Haas, G.L., Keilp, J.G., Long, M. (1991). Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one-year follow-up study. *Psychiatry Research*, 38, 63-71.
- Swerdlow, N.R., Caine, S.B., Braff, D.L., Greyer, M.A. (1992). The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review. *Journal of Psychopharmacology*, 6, 176-190.
- Swerdlow, N.R., Geyer, M.A. (1993). Clozapine and haloperidol in an animal model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 44, 741-744.
- Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., Blumenthal, T.D., Hartman, P.L. (1999). Effects of discrete acoustic prestimuli on perceived magnitude and behavioral responses to startling acoustic and tactile stimuli. *Psychobiology*, 27, 453-461.
- Swerdlow, N.R., Koob, G.F. (1987). Dopamine, schizophrenia, mania, and depression: towards a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behavioral and Brain Sciences*, 10, 197-245.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Tanino, R., Zhou, S.Y., Hagino, H., Niu, L., et al, (2007). Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Research*, 154, 209-219.
- Talbot, K. (2009). The sandy (sdy) mouse: a dysbindin-1 mutant relevant to schizophrenia research. *Progress in Brain Research*, 179, 87-94.
- Tandon, R., Maj, M. (2008). Nosological status and definition of schizophrenia: some considerations for DSM-IV and ICD-11. *Asian Journal of Psychiatry*, 1, 22-27.
- Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M. (2009). Schizophrenia, "Just the Facts" 4. Clinical Features and Conceptualization, *Schizophrenia Research*, 110, 1-23.

- Taylor, M., Shorter, E., Vaidya, N., Fink, M. (2010). The failure of the schizophrenia concept and the argument for its replacement by hebephrenia: applying the medical model for disease recognition. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122, 173-183.
- Tervaniemi, M., Lehtokoski, A., Sinkkonen, J., Virtanen, J., Ilmoniemi, R.J., Näätänen, R. (1999). Test-retest reliability mismatch negativity for duration, frequency and intensity changes. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1388-1393.
- Thompson, B.L., Levitt, P. (2010). Now you see it, now you don't – Closing in on allostasis and developmental basis of psychiatric disorders. *Neuron*, 65, 437-439.
- Thornton, A.E., Van Snellenberg, J.X., Sepehry, A.A., Honer, W.G. (2006). The impact of atypical antipsychotic medications on long-term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a qualitative review. *Journal of Psychopharmacology*, 20, 335-346.
- Tienari, P., Wynne, L.C., Moring, J., Lahti, I., Naarala, M., Sorri, A., et al. (1994). The Finnish adoptive family study of schizophrenia: Implications for family research. *British Journal of Psychiatry*, 164, 20-26.
- Tiitinen, H., May, P., Reinikainen, K., Näätänen, R. (1994). Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, 372, 90-92.
- Todd, J., Michie, P.T., Budd, T.W., Rock, D., Jablensky, A. (2000). Auditory sensory memory in schizophrenia: inadequate trace formation? *Psychiatry Research*, 96, 99-115.
- Todd, J., Michie, P.T., Schall, U., Karayamidis, F., Yabe, H., Näätänen, R. (2008). Deviant matters: duration, frequency, and intensity deviants reveal different patterns of mismatch negativity reduction in early and late schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 63, 58-64.
- Torrey, E.F. (1980). *Schizophrenia and civilization*. New York: Jason Aronson.
- Torrey, E.F., Miller, J., Rawlings, R., Yolken, R.H. (1997). Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophrenia Research*, 28(1), 1-38.
- Torrey, E.F., Yolken, R.H. (1995). Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats? *Schizophrenia Bulletin*, 21 (2), 167-171.
- Torrey, E.F., Yolken, R.H. (1998). At issue: is household crowding a risk factor for schizophrenia and bipolar disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 321-324.
- Torrey, E.F., Yolken, R.H. (2003). *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerging Infectious Disease Journal*, 9 (11), 1375-1380.
- Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P., et al. (2007). Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1348-1355.
- Trejo, L., Ryan-Jones, D., Kramer, A. (1995). Attentional modulation of the mismatch negativity elicited by frequency differences between binaurally presented tone bursts. *Psychophysiology*, 32, 319-328.

- Tsuang, M.T., Stone, W.S., Faraone, S.V. (2000). Toward Reformulating the Diagnosis of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1041-1050.
- Tsuang, M.T., Stone, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Zimmet, S., Wojcik, J., et al. (1999). Treatment of nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia: four case studies. *Biological Psychiatry*, 45, 1412-1418.
- Tsuang, M.T., Stone, W.S., Tarbox, S.I., Faraone, S.V. (2003). Insights from neuroscience for the concepts of schizotaxia and the diagnosis of schizophrenia. In: K.A. Phillips, M.B. First, H.A. Pincus (Eds). *Advancing DSM: Dilemmas in psychiatric diagnosis*. (pp. 105-127). Arlington: American Psychiatric Association.
- Tsuang, M.T., Winokur, G. (1974). Criteria for subtyping schizophrenia: clinical differentiation hebephrenic and paranoid schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 31, 43-47.
- Tsuang, M.T., Woolson, R.F. (1977). Mortality in patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. A comparison with general population mortality. *The British Journal of Psychiatry*, 130, 162-166.
- Tunbridge, E.M., Lane, T.A., Harrison, P.J. (2007). Expression of multiple catechol-o-methyltransferase (COMT) mRNA variants in human brain. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144, 834-839.
- Turetsky, B., Calkins, M., Light G, Olincy, A., Radant, A.D., Swerdlow, N.R. (2007). Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 69-94.
- Turetsky, B., Colbath, E., Gur, R. (1998a). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. *Biological Psychiatry*, 47, 380-390.
- Turetsky, B., Colbath, E., Gur, R. (1998b). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: Longitudinal stability and relationship to symptoms change. *Biological Psychiatry*, 43, 31-39.
- Turetsky, B., Greenwood, T., Olincy, A., Radant, A., Braff, D.L., Cadenhead, K.S., et al. (2008). Abnormal auditory N100 amplitude: a heritable endophenotype in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Biological Psychiatry*, 64, 1051-1059.
- Turetsky, B.I., Moberg, P.J., Mozley, L.H., Moelter, S.T., Agrin, R.N., Gur, R.C., Gur, R.E. (2002). Memory-delineated subtypes of schizophrenia: relationship to clinical, neuroanatomical, and neurophysiological measures. *Neuropsychology*, 16,
- Tuulio-Henriksson, a., Hauuka, J., Partonen, T., Varilo, T., Paunio, T., Ekelund, J. et al. (2002). Heritability and number of quantitative trait loci of neurocognitive functions in families with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 114, 483-490.
- Tuulio-Henriksson, A., Partonen, T., Suvisaari, J., Haukka, J., Lönnqvist, J. (2004). Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 185, 215-219.

- Uhlhaas, P.J., Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 100-113.
- Umbricht, D., Bates, J., Lieberman, J., Kane, J., Javitt, D.C. (2006). Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59, 762-772.
- Umbricht, D., Javitt, D.C., Novak, G., Bates, J., Pollack, S., Lieberman, J., et al. (1998). Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44, 716-725.
- Umbricht, D., Koller, R., Schmid, L., Skrabo, A., Grübel, C., Huber, T., et al. (2003). How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 53, 1120-1131.
- Umbricht, D., Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76, 1-23.
- Vallès, V., Van Os, J., Guillamat, R., Gutiérrez, B. (2000). Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophrenia Research*, 42, 83-90.
- Valls-Solé, J., Muñoz, J.E., Valldeoriola, F. (2004). Abnormalities of prepulse inhibition do not depend on blink reflex excitability: a study in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1527-1536.
- van der Stelt, O., Gunning, W., Snel, J., Kok, A. (1997). No electrocortical evidence of automatic mismatch dysfunction in children of alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21, 569-575.
- Van Haren, N.E., Bakker, S.C., Kahn, R.S. (2008). Genes and structural brain imaging in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 21, 161-167.
- van Os, J. (2009). 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-IV and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21<sup>st</sup> century?. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120, 363-372.
- van Os, J. (2010). Are psychiatric diagnoses of psychosis scientific and useful? The case of schizophrenia. *Journal of Mental Health*, 19, 305-317.
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R.V., de Graaf, R., Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population based study. *American Journal of epidemiology*, 156 (4), 319-327.
- van Os, J., Krabbendam, L., Myin-Germeys I., Delespaul, P. (2005) The schizophrenia environment. *Current Opinion in Psychiatry*, 8 (2), 141-145.
- Van Os, J., Linscott, R.J., Delespaul, P., Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39, 179-95.
- van Os, J., Rutten, B.P.F., Poulton, R. (2009). Gene-environment interactions for searchers: collaboration between epidemiology and molecular genetics. In W.F. Gattaz, G. Busatto (Eds.), *Advances in Schizophrenia Research* (pp. 19-50). New York: Springer.



- Vaughan, H., Ritter, W. (1970). The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 28, 360-367.
- Veen, N.D., Selten, J.P., van der Tweel I., Feller, W.G., Hoek, H.W., Kahn, R.S. (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *The American Journal of psychiatry*, 161 (3), 501-506.
- Velligan, D.I., Bow-Thomas, C., Mahurin, R.K., Miller, A.L., Halgunseth, L.C. (2000). Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 188, 518-524.
- Ventura, J., Thames, A.D., Wood, R.C., Guzik, L.H., Helleman, G.S. (2010). Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophrenia Research*, 121, 1-14.
- Verdoux, H., Geddes, J.R., Takei, N., et al. (1997). Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an International collaborative meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Psychiatry*, 154 (9), 1220-1227.
- Verdoux, H., Van Os, J., Sham, P., Jones, P., Gilvarry, K., Murray, R. (1986). Does familiarity predispose to both emergence and persistence of psychosis? A follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 168, 620-626.
- Viola, F.C., Thorne, J., Edmonds, B., Schneider, T., Eichele, T., Debener, S. (2009). Semi-automatic identification of independent components representing EEG artifact. *Clinical Neurophysiology*, 120, 868-877.
- Volkow, N.D., Wolf, A.P., Brodie, J.D., Cancro, R., Overall, J.E., Rhoades, H., et al. (1988). Brain interactions in chronic schizophrenics under resting and activation conditions. *Schizophrenia Research*, 1, 47-53.
- Vorugati, L.N.P., Heslegrave, R.J., Award, A.G. (1997). Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 1066-1071.
- Waberski, T.D., Kreitschmann-Andermahr, I., Kawohl, W., Darvas, F., Ryang, Y., Rodewald, M., et al. (2001). Spatio-temporal source imaging reveals subcomponents of the human auditory mismatch negativity in the cingulum and right inferior temporal gyrus. *Neuroscience Letter*, 308, 107-110.
- Waddington, J.L., O'Tuathaigh, C.M.P., Remington, G.J. (2011). Pharmacology and neuroscience of antipsychotic drugs. In D.R. Weinberger, P.J. Harrison (Eds). *Schizophrenia*. (pp. 485-514). Chichester: Blackwell.
- Wager, T.D., Smith, E.E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 3, 255-274.
- Waldo, M.C., Carey, G., Myles-Worsley, M., Cawthra, E. (1991). Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Research*, 39, 257-268.

- Waldo, M.C., Cawthra, E., Adler, L.E., Dubester, S. (1994). Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophrenia Research*, 12, 93-106.
- Wang, Q., Vassos, E., Deng, W., Ma, X., Hu, X., Murray, R.M., et al. (2010). Factor Structures of the neurocognitive assessments and familial analysis in first-episode schizophrenia patients, their relatives and controls. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44, 109-119.
- Ward, P.B., Hoffer, L.D., Liebert, B.J., Catts, S.V. (1996). Replication of a P50 auditory gating deficit in Australian patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 64, 121-135.
- Weickert, T.W., Goldberg, T.E., Gold, J.M., Bigelow, B.B., Egan, M.F., Weinberger, D.R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57, 907-913.
- Weiden, P.J., Buckley, P.F., Grody, M. (2007). Understanding and Treating "First-Episode" Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 30, 481-510.
- Weike, A.I., Bauer, U., Hamm, A.O. (2000). Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 47, 61-70.
- Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44 (7), 660-669.
- Weinberger, D.R. (1986). The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In H.A. Nasrallah, D.R. Weinberger (Eds.). *The Neurology of Schizophrenia* (pp. 397-406). Amsterdam: Elsevier.
- Weinberger, D.R. (2002). Biological phenotypes and genetic research on schizophrenia. *World Psychiatry*, 1, 2-6.
- Weinberger, D.R., Levitt, P. (2011). Neurodevelopmental origins of schizophrenia. In D.R. Weinberger, P.J. Harrison (Eds.). *Schizophrenia*. (pp. 393-412). Chichester: Blackwell.
- Weinberger, D.R., Marenco, S. (2003). Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In S.R. Hirsh, D.R. Weinberger (Eds.). *Schizophrenia* (pp. 326-348). London: Blackwell.
- Weinberger, D.R., McClure, R.K. (2002). Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenia brain? *Archives of General Psychiatry*, 59, 553-558.
- Weiser, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Caspi, A., Yasvitzky, R., et al. (2003). Self-reported drug abuse in male adolescents with behavioral disturbances, and follow-up for future schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 54(6), 655-660.
- Weissman, M.M., Prusoff, B.A., Gammon, G.D., Merikangas, K.R., Leckman, J.F., Kidd, K.K.. (1984). Psychopathology in the Children (Ages 6-18) of Depressed and Normal Parents. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 23, 78-84.

- White, L., Harvey, P.D., Opler, L., Lindenmayer, J. (1997). Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. A multisite multimodel evaluation of the factorial structure of the positive and negative syndrome scale. The PANSS study group. *Psychopathology*, 30, 263-274.
- Williams, L.M., Gordon, E., Wright, J., Bahramali, H. (2000). Late component ERPs are associated with three syndromes in schizophrenia. *International Journal Neuroscience*, 105, 37-52.
- Williamson, P. (2006). *Mind, brain, and schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H., Evans, J.E. (2003). *Journal of Psychology, Employment and Disability*, 5, 33-37.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H.E., Evans, J.J. (1996). *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome*. Bury ST Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Winkler, I., Czigler, I. (1998). Mismatch negativity: deviance detection or the maintenance of the standard. *NeuroReport*, 9, 3809.
- Winkler, I., Karmos, G., Näätänen, R. (1996). Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Research*, 742, 239-252.
- Winterer, G., Egan, M.F., Radler, T., Coppola, R., Weinberger, D.R. (2001). Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50, 407-417.
- Winterer, G., Egan, M.F., Raedler, T., Sanchez, C., Jones, D.W., Coppola, R., Weinberger, D.R. (2003). P300 and genetic risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1158-1167.
- Winterer, G., McCarley, R.W. (2011). Electrophysiology of schizophrenia. In: D.R. Weinberger, J.P. Harrison (Eds.). *Schizophrenia*. (pp. 311-333). Chichester: Blackwell.
- Winterer, G., Smolka, M., Samochowiec, J., Ziller, M., Mahlberg, R., Gallinat, J., et al. (2003a). Association of EEG coherence and an exonic GABA(B)R1 gene polymorphism. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 117, 51-56.
- Woldorff, M.G., Hillyard S.A. (1991). Modulation of early auditory processing during selective listening to rapidly presented tones. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79, 170-191.
- Wolf, D.H., Gur, R.C., Valdez, J.N., Loughhead, J., Elliot, M.A., Gur, R.E., Ragland, J.D. (2007). Alterations of fronto-temporal connectivity during word encoding in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 154, 221-232.
- Woodberry, K.A., Giuliano, A.J., Seidman, L.J. (2008) Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry* 165, 579-587.
- World Health Organization (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.

- Wronka, E., Kuniecki, M., Kaiser, J., Coenen, A. (2007). The P3 produced by auditory stimuli presented in a passive and active condition: modulation by visual stimuli. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 67, 155-164.
- Wynn, J., Sugar, C., Horan, W., Kern, R., Green, M. (2010). Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*. (Epub).
- Xu, M.Q., Sun, W.S., Liu, B.X., Feng, G.Y., Yu, L., Yang, L., et al. (2009). Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *American Journal of Psychiatry*, 165, 579-587.
- Yamagishi, H., Garg, V., Matsuoka, R., Thomas, T., Srivastava, D. (1999). A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science*, 283, 1158-1161.
- Yoshizumi, T., Murase, S., Honjo, S., Kaneko, H. (2004). Hallucinatory Experiences in a Community Sample of Japanese Children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43, 1030-1036.
- Young, D.A., Davila, R., Scher, H. (1993). Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 10, 117-124.
- Yung, A.R., McGorry, P.D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 353-370.
- Zachar, P. (2008). Real kinds but no true taxonomy. An essay in psychiatric systematics. In: Kendler, K.S., Parnas, J. (Eds.). *Philosophical issues in psychiatry. Explanation, phenomenology and nosology*. (pp. 329-367). Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., Lewis, G. (2002). Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ Clinical research*, 325 (7374), 1199.
- Zammit, S., Allebeck, P., Dalman, C., Lundberg, I., Hemmingsson, T., Owen, M.J., et al. (2003). Paternal age and risk for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 83, 405-8.
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., et al. (2004). A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 61 (4), 354-60.
- Zornberg, G.L., Buka, S.L., Tsuang, M.T. (2000). Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. *American Journal of Psychiatry*, 157 (2), 196-202.

## **Anexos**

## Anexo1

### Declaração de Helsínquia

Considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial  
(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996; Edimburgo 2000)

#### *Designação do estudo (em português)*

#### **Estudo do componente P200 dos potenciais evocados em doentes com Esquizofrenia: contribuição para a definição de endofenótipos**

Eu, abaixo-assinado (nome completo do doente ou voluntário são),

---

compreendi a explicação, que me foi fornecida, acerca do meu caso clínico e da investigação que se tenciona realizar, bem como do estudo em que serei incluído. Foi-me dada oportunidade de fazer perguntas, que julguei necessárias, e de todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação, que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar, a todo o tempo, a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Por isso, consinto que me seja aplicado o método proposto pelo investigador, que durará aproximadamente 2 a 3 horas a sua aplicação.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

Assinatura do doente ou voluntário são:

---

Assinatura do Investigador responsável: Maria Celeste de Sousa Silveira

---

## Anexo 2

### Protocolo de avaliação - Primeiro Episódio Psicótico

A) Ano

B) N° Processo

C) N° Internamento

D) Sexo: F ☐1 M ☐2

E) Idade: \_\_\_\_ (até 45 anos)

F) Estado civil: 1 Solteiro

2 Casado/ União de Facto

3 Divorciado/ Separado

4 Viúvo

(0 Ausência de dados)

G) Escolaridade: 1 ≤ 6 ano

2 > 6 ≤ 12 ano

3 ≥ 12 ano

(0 Ausência de dados)

H) Com quem vive: 1 Sozinho

2 Pais

3 Companheiro(a) / Filhos

4 Instituição Social

5 Outro

(0 Ausência de dados)

I) Ocupação: 1 Empregado

2 Desempregado

3 Reformado

4 Estudante

(0 Ausência de dados)

J) Fonte de rendimentos: 1 Próprio (trabalho)

2 Próprio (subsídio)

3 Família

4 Outro

(0 Ausência de dados)

K) Contacto prévio com a Psiquiatria/Pedopsiquiatria: Sim ☐ 1 Não ☐ 2

**L)** Tipo de contacto prévio: 1 SU

2 Consulta

3 Internamento

4 Sem contacto prévio

(0 Ausência de dados)

**M)** Diagnósticos psiquiátricos prévios: Sim ☐ 1 Não ☐ 2

**N)** Diagnóstico psiquiátrico prévio: 0 Sem diagnóstico prévio

1 Perturbação ansioso-depressiva

2 Consumo de substâncias

3 Perturbação de Personalidade

4 Perturbação do Comportamento Alimentar

5 Outras/ Inespecífica

**O)** Internamento (s) psiquiátrico(s) prévio(s): Sim ☐ 1 Não ☐ 2

**P)** Quantos: \_\_\_\_

**Q)** Comorbilidade psiquiátrica: Sim ☐ 1 Não ☐ 2

**R)** Se sim, qual) 0 Sem comorbilidades psiquiátrica

1 Perturbação ansioso-depressiva

2 Consumo de substâncias

3 Perturbação de Personalidade

4 Atraso Mental

**S)** Outras comorbilidades médicas: Sim ☐ 1 Não ☐ 2

História familiar psiquiátrica: **T)** Esquizofrenia (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)

**U)** Dç Bipolar (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)

**V)** Depressão (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)

**W)** Inespecificada (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)

**X)** Outra (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)

Quem? **Y)** Familiar em 1º grau (avós, pais, irmãos) (Sim☐1 Não☐2)

**Z)** Familiar em 2º grau (tios, primos) (Sim☐1 Não☐2)

**AA)** Familiar em 3º grau (Sim☐1 Não☐2)

**AB)** Consumos atuais de substâncias: Sim ☐ 1 Não ☐ 2

**AC)** Canabinoídes (Sim☐1 Não☐2)

**AD)** Opiáceos (Sim☐1 Não☐2)



**AE)** Cocaína (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AF)** Álcool (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AG)** Outras (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
 (0 Ausência de dados)

**AH)** Consumos prévios de substâncias: Sim ☐ 1 Não ☐ 2

**AI)** Canabinoídes (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AJ)** Opiáceos (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AK)** Cocaína (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AL)** Álcool (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AM)** Outras (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
 (0 Ausência de dados)

**AN)** N° de anos de consumo: \_\_\_\_ 0 = Consumo esporádico  
 99 = Sem consumos  
 999 = Sem dados

**AO)** Relação temporal entre o último consumo e o início dos sintomas (<1 mês):  
 Sem dados ☐ 0 Sim ☐ 1 Não ☐ 2

**AP)** Sintomas prodrômicos: Sim ☐ 1 Não ☐ 2

Se sim, especificar:

**AQ)** Alterações do sono (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AR)** Irritabilidade (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AS)** Humor depressivo (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AT)** Humor ansioso (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AU)** Isolamento social (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AV)** Desconfiança (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AW)** Deterioração do funcionamento global (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AX)** Ideias de autorreferência (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AY)** Crenças bizarras ou pensamento mágico (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**AZ)** Experiências perceptivas pouco usuais (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**BA)** Pensamento e discurso bizarros (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**BB)** Aparência ou comportamento bizarro (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
 (0 Diagnóstico não é de esquizofrenia)

**BC)** Duração até sintomas psicóticos perceptíveis: \_\_\_\_ (dias)

**BD)** Idade de início dos sintomas psicóticos perceptíveis: \_\_\_\_

**BE)** Tempo decorrido desde as primeiras alterações do comportamento até ao diagnóstico: \_\_\_\_ (meses)

**BG)** Dias de internamento atual: \_\_\_\_

**BH)** Tipo de internamento: 1 voluntário  
2 compulsivo

Medicação Inicial:

Anti-psicótico de 1º geração:

**CU)** Haloperidol (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**CV)** Depot (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)

Anti-psicótico de 2º geração:

**CW)** Risperidona (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**CX)** Clozapina (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**CY)** Quetiapina (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**CZ)** Olanzapina (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**DA)** Aripiprazol (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**DB)** Zotepina (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**DC)** Ziprasidona (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**DD)** Paliperidona (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**DE)** Depot (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**DF)** Benzodiazepina (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**DG)** Anti-depressivo (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)  
**DH)** Estabilizador do Humor (Sim ☐ 1 Não ☐ 2)

**DI)** Orientação após o internamento: 1 Consulta Externa  
2 Hospital de Dia  
3 Outro

**DJ)** Alterações em exames analíticos: Não realizou ☐ 0 Sim ☐ 1 Não ☐ 2

**DK)** Alterações no EEG: 0 Não realizou  
1 Sem alterações  
2 Alterações inespecíficas  
3 Atividade epileptiforme

**DL)** Alterações TAC cerebral/ RM cerebral: Não realizou ☐ 0 Sim ☐ 1 Não ☐ 2

## Anexo 3

### Escala de Síndromes Positivas e Negativas na Esquizofrenia (PANSS)

1= ausente; 2= mínimo; 3= ligeiro; 4= moderado; 5= moderadamente grave; 6= grave; 7= extremamente grave.

#### 1. Subescala positiva

|                              |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| P1 Ideias Delirantes         | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| P2 Desorganização conceptual | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| P3 Alucinações               | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| P4 Agitação psicomotora      | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| P5 Megalomania               | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| P6 Desconfiança/Perseguição  | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| P7 Hostilidade               | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |

Subtotal

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

#### 2. Subescala negativa

|   |      |      |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|------|------|
| N1 Embotamento afetivo                          | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| N2 Retraimento afetivo                          | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| N3 Pobreza de contacto                          | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| N4 Passividade/Apatia/ Isolamento social        | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| N5 Dificuldade de pensamento abstrato           | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| N6 Falta de espontaneidade e fluidez discursiva | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| N7 Pensamento estereotipado                     | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |

Subtotal

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

#### 3. Subescala de psicopatologia geral

|  |      |      |      |      |      |      |      |
|--|------|------|------|------|------|------|------|
| G1 Preocupações somáticas                                    | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G2 Ansiedade   | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G3 Sentimentos de culpa                                      | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G4 Tensão  | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G5 Maneirismos e alterações das posturas                     | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G6 Depressão   | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G7 Lentificação motora                                       | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G8 Falta de cooperação                                       | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G9 Alterações do conteúdo do pensamento                      | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G10 Desorientação  | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G11 Redução da atenção (Aprosexia)                           | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G12 Diminuição da capacidade crítica e autocrítica (Insight) | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G13 Perturbação da volição                                   | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G14 Redução do controlo dos impulsos                         | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G15 Preocupação  | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |
| G16 Evitamento social ativo                                  | 1... | 2... | 3... | 4... | 5... | 6... | 7... |

Subtotal

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

Nome:

Data:

Nº Processo:

## Anexo 4

### Resultados das amplitudes e latências do componente N100 nos vários grupos em estudo.

Nos quadros 1 e 2, encontram-se sistematizados os valores relativos às médias das amplitudes e das latências de pico do componente N100 para os grupos em estudo e para as condições estímulos raros e frequentes. Todos os valores foram ajustados à idade.

#### Quadro 1.

*Amplitudes de pico de N100 para estímulos frequentes e raros nos grupos em estudo.*

|  | Frequentes      |                 |                 | Raros           |                 |                 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|  | Fz<br>M (EP)    | Cz<br>M (EP)    | Pz<br>M (EP)    | Fz<br>M (EP)    | Cz<br>M (EP)    | Pz<br>M (EP)    |
| <b>Doentes pós primeiro surto</b><br>(n= 29) | -4.61<br>(. 66) | -4.42<br>(. 61) | -3.14<br>(. 53) | -5.97<br>(. 64) | -6.00<br>(. 62) | -4.07<br>(. 59) |
| <b>Familiares</b><br>(n=38)                  | -4.60<br>(. 53) | -4.64<br>(. 48) | -3.80<br>(. 44) | -5.26<br>(. 63) | -5.05<br>(. 61) | -3.80<br>(. 57) |
| <b>Doentes Crónicos</b><br>(n=13)            | -3.83<br>(. 84) | -3.91<br>(. 77) | -3.02<br>(. 67) | -4.08<br>(. 73) | -4.00<br>(. 74) | -2.76<br>(. 66) |
| <b>Controlos</b><br>(n=57)                   | -4.95<br>(. 36) | -4.87<br>(. 33) | -2.93<br>(. 30) | -6.12<br>(. 43) | -6.03<br>(. 41) | -3.74<br>(. 39) |

*M (EP): Média (Erro Padrão)*

#### Quadro 2.

*Latências de pico de N100 para estímulos frequentes e raros nos grupos em estudo.*

|  | Frequentes       |                  |                  | Raros            |                  |                  |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|  | Fz<br>M (EP)     | Cz<br>M (EP)     | Pz<br>M (EP)     | Fz<br>M (EP)     | Cz<br>M (EP)     | Pz<br>M (EP)     |
| <b>Doentes pós primeiro surto</b><br>(n= 29) | 141.63<br>(6.02) | 142.33<br>(6.07) | 140.93<br>(5.41) | 148.45<br>(3.60) | 149.59<br>(3.74) | 143.43<br>(5.10) |
| <b>Familiares</b><br>(n=38)                  | 151.40<br>(3.32) | 151.27<br>(3.42) | 151.38<br>(4.16) | 162.49<br>(3.54) | 162.64<br>(3.67) | 163.08<br>(5.02) |
| <b>Doentes Crónicos</b><br>(n=13)            | 161.38<br>(7.61) | 161.76<br>(7.68) | 151.96<br>(6.84) | 153.45<br>(5.38) | 148.19<br>(5.50) | 141.76<br>(7.4)  |
| <b>Controlos</b><br>(n=57)                   | 144.12<br>(2.25) | 142.93<br>(2.31) | 142.66<br>(2.81) | 153.0<br>(2.40)  | 150.70<br>(2.48) | 147.72<br>(3.39) |

*M (EP): Média (Erro Padrão)*

## Anexo 5

### Resultados das amplitudes e latências do componente P300 nos vários grupos em estudo.

Os valores das médias das amplitudes e latências de pico para estímulos raros do componente P300 e respetivos erros padrão encontram-se sistematizados no quadro 12. Todos os valores foram ajustados à idade.

#### Quadro 1.

*Amplitudes e Latências de pico para estímulos raros do P300 nos grupos em estudo.*

|  | Amplitudes<br>(microvolts) |                     |                     | Latências<br>(milissegundos) |                     |                     |
|--|----------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|
|  | Fz<br><i>M (EP)</i>        | Cz<br><i>M (EP)</i> | Pz<br><i>M (EP)</i> | Fz<br><i>M (EP)</i>          | Cz<br><i>M (EP)</i> | Pz<br><i>M (EP)</i> |
| <b>Doentes pós<br/>primeiro surto<br/>(<i>n</i>= 29)</b> | 5.89<br>(. 84)             | 7.97<br>(. 87)      | 8.66<br>(. 89)      | 380.00<br>(8.99)             | 382.64<br>(9.70)    | 398.98<br>(9.62)    |
| <b>Familiares<br/>(<i>n</i>= 38)</b>                     | 7.67<br>(. 83)             | 9.57<br>(. 85)      | 12.02<br>(. 87)     | 366.54<br>(8.84)             | 373.18<br>(9.55)    | 386.42<br>(9.46)    |
| <b>Doentes crónicos<br/>(<i>n</i>= 13)</b>               | 6.02<br>(1.35)             | 7.94<br>(1.36)      | 7.55<br>(1.30)      | 364.33<br>(14.37)            | 359.13<br>(12.12)   | 378.71<br>(14.04)   |
| <b>Controlos<br/>(<i>n</i>= 57)</b>                      | 7.47<br>(. 56)             | 9.92<br>(. 58)      | 10.61<br>(. 60)     | 367.38<br>(5.97)             | 370.67<br>(6.45)    | 384.51<br>(6.39)    |

*M (EP): Média (Erro Padrão)*

## Anexo 6a

**Tabela de correlações entre variáveis neurofisiológicas e variáveis clínicas e psicopatológicas**

| Variable    | Correlations (Hoja1 in Matriz_Final_15_12_13final)<br>Marked correlations are significant at $p < ,05000$<br>N=28 (Casewise deletion of missing data) |                                |                                |                      |                  |
|-------------|---|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------|
|             | Age of symptom onset (y)  | Elapsed time to diagnosis (mo) | Disease duration (mo)          | Number of admissions | PANSS General    |
| P2Pk_C1_EI1 | <b>,4011</b><br><b>p=,034</b>   | -,1510<br>p=,443               | -,0324<br>p=,870               | -,3251<br>p=,091     | -,0015<br>p=,994 |
| P2Pk_C1_EI2 | ,3249<br>p=,092   | -,1715<br>p=,383               | -,0563<br>p=,776               | -,2756<br>p=,156     | -,1263<br>p=,522 |
| P2Pk_C1_EI3 | ,0415<br>p=,834   | -,2705<br>p=,164               | -,0216<br>p=,913               | -,1617<br>p=,411     | ,0966<br>p=,625  |
| P2Lt_C1_EI1 | ,1663<br>p=,398   | ,1609<br>p=,413                | ,0299<br>p=,880                | -,3462<br>p=,071     | ,0232<br>p=,907  |
| P2Lt_C1_EI2 | ,0230<br>p=,907   | ,0174<br>p=,930                | ,1861<br>p=,343                | ,1783<br>p=,364      | -,3146<br>p=,103 |
| P2Lt_C1_EI3 | ,0368<br>p=,853   | -,2349<br>p=,229               | -,0886<br>p=,654               | ,1378<br>p=,484      | -,2368<br>p=,225 |
| P2Me_C1_EI1 | <b>,4339</b><br><b>p=,021</b>   | -,2797<br>p=,149               | -,2333<br>p=,232               | -,0856<br>p=,665     | -,1383<br>p=,483 |
| P2Me_C1_EI2 | ,3420<br>p=,075   | -,2434<br>p=,212               | -,2164<br>p=,269               | -,0767<br>p=,698     | -,2207<br>p=,259 |
| P2Me_C1_EI3 | ,1532<br>p=,436   | -,2341<br>p=,230               | -,1380<br>p=,484               | -,0216<br>p=,913     | -,0649<br>p=,743 |
| P2Pk_C2_EI1 | ,0520<br>p=,793   | -,0921<br>p=,641               | -,3425<br>p=,074               | ,1465<br>p=,457      | -,1335<br>p=,498 |
| P2Pk_C2_EI2 | ,0097<br>p=,961   | -,1418<br>p=,472               | -,3654<br>p=,056               | ,3073<br>p=,112      | -,2839<br>p=,143 |
| P2Pk_C2_EI3 | -,1594<br>p=,418  | -,2007<br>p=,306               | <b>-,4300</b><br><b>p=,022</b> | ,0067<br>p=,973      | ,0284<br>p=,886  |
| P2Lt_C2_EI1 | -,1380<br>p=,484  | -,2050<br>p=,295               | -,0811<br>p=,682               | ,1741<br>p=,376      | -,2795<br>p=,150 |
| P2Lt_C2_EI2 | ,1358<br>p=,491   | -,2587<br>p=,184               | -,1737<br>p=,377               | -,2914<br>p=,133     | -,3661<br>p=,055 |
| P2Lt_C2_EI3 | ,0587<br>p=,767   | -,3314<br>p=,085               | -,1564<br>p=,427               | -,2881<br>p=,137     | -,3520<br>p=,066 |
| P2Me_C2_EI1 | ,1841<br>p=,348   | -,0542<br>p=,784               | -,3126<br>p=,105               | ,1534<br>p=,436      | -,0715<br>p=,718 |
| P2Me_C2_EI2 | ,0693<br>p=,726   | ,0258<br>p=,896                | -,1970<br>p=,315               | ,3164<br>p=,101      | -,0677<br>p=,732 |
| P2Me_C2_EI3 | -,1522<br>p=,439  | ,0078<br>p=,969                | -,2412<br>p=,216               | ,2626<br>p=,177      | ,0414<br>p=,834  |

## Anexo 6b

**Tabela de correlações entre variáveis neurofisiológicas e variáveis clínicas e psicopatológicas**

| Variable    |                  |                  |
|-------------|------------------|------------------|
|             | Wais F Barona    | olanzapina       |
| P2Pk_C1_EI1 | -,1775<br>p=,323 | ,0878<br>p=,627  |
| P2Pk_C1_EI2 | -,2477<br>p=,164 | ,0538<br>p=,766  |
| P2Pk_C1_EI3 | -,2868<br>p=,106 | -,0698<br>p=,700 |
| P2Lt_C1_EI1 | ,1587<br>p=,378  | -,1401<br>p=,437 |
| P2Lt_C1_EI2 | ,1799<br>p=,316  | ,0050<br>p=,978  |
| P2Lt_C1_EI3 | ,1578<br>p=,380  | ,1672<br>p=,352  |
| P2Me_C1_EI1 | -,2731<br>p=,124 | -,0623<br>p=,730 |
| P2Me_C1_EI2 | -,3308<br>p=,060 | -,0625<br>p=,730 |
| P2Me_C1_EI3 | -,3978<br>p=,022 | -,1172<br>p=,516 |
| P2Pk_C2_EI1 | -,0608<br>p=,737 | ,1864<br>p=,299  |
| P2Pk_C2_EI2 | ,1675<br>p=,352  | ,0723<br>p=,689  |
| P2Pk_C2_EI3 | ,2179<br>p=,223  | -,0449<br>p=,804 |
| P2Lt_C2_EI1 | ,2269<br>p=,204  | ,1186<br>p=,511  |
| P2Lt_C2_EI2 | ,0646<br>p=,721  | ,0959<br>p=,595  |
| P2Lt_C2_EI3 | ,0798<br>p=,659  | -,0035<br>p=,984 |
| P2Me_C2_EI1 | -,1725<br>p=,337 | -,0132<br>p=,942 |
| P2Me_C2_EI2 | ,0265<br>p=,884  | -,0906<br>p=,616 |
| P2Me_C2_EI3 | ,1000<br>p=,580  | -,0942<br>p=,602 |

## Anexo 7a

**Tabela de correlações entre variáveis neurofisiológicas e variáveis neurocognitivas**

| Variable    | Correlations (Hoja1 in Matriz_Final_15_12_13final)<br>Marked correlations are significant at $p < .05000$<br>N=33 (Casewise deletion of missing data) |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|-------------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|             | BADS TOTAL  | VB TRAIL A       | VB TRAIL B b     | VB STROOP P      | VB STROOP C      | VB STROOP PC     | INT              | INT              |
| P2Pk_C1_EI1 | -,1875<br>p=,296  | ,1501<br>p=,404  | ,1494<br>p=,407  | -,1882<br>p=,294 | -,2030<br>p=,257 | -,0007<br>p=,997 | ,2492<br>p=,162  | ,1888<br>p=,293  |
| P2Pk_C1_EI2 | -,1802<br>p=,316  | ,1115<br>p=,537  | ,1520<br>p=,398  | -,2349<br>p=,188 | -,1961<br>p=,274 | -,0279<br>p=,877 | ,2252<br>p=,208  | ,1438<br>p=,425  |
| P2Pk_C1_EI3 | -,1643<br>p=,361  | ,1353<br>p=,453  | ,1877<br>p=,296  | -,2224<br>p=,213 | -,2219<br>p=,214 | -,1884<br>p=,294 | ,0197<br>p=,913  | -,0439<br>p=,808 |
| P2Lt_C1_EI1 | -,0652<br>p=,718  | -,1020<br>p=,572 | -,0817<br>p=,651 | ,0444<br>p=,806  | -,0215<br>p=,905 | ,0274<br>p=,880  | ,0377<br>p=,835  | ,0402<br>p=,824  |
| P2Lt_C1_EI2 | ,2521<br>p=,157   | -,1325<br>p=,462 | -,2618<br>p=,141 | -,0128<br>p=,944 | -,0514<br>p=,776 | ,0721<br>p=,690  | ,1497<br>p=,406  | ,1066<br>p=,555  |
| P2Lt_C1_EI3 | ,2951<br>p=,095   | -,0289<br>p=,873 | -,2012<br>p=,262 | -,0248<br>p=,891 | -,0460<br>p=,799 | ,1741<br>p=,333  | ,2990<br>p=,091  | ,2657<br>p=,135  |
| P2Me_C1_EI1 | -,1804<br>p=,315  | ,0809<br>p=,654  | ,1185<br>p=,511  | -,1660<br>p=,356 | -,1080<br>p=,550 | -,0721<br>p=,690 | ,0600<br>p=,740  | -,0127<br>p=,944 |
| P2Me_C1_EI2 | -,1623<br>p=,367  | ,0287<br>p=,874  | ,1230<br>p=,495  | -,1920<br>p=,284 | -,1027<br>p=,569 | -,0524<br>p=,772 | ,0941<br>p=,602  | ,0118<br>p=,948  |
| P2Me_C1_EI3 | -,1832<br>p=,307  | ,0425<br>p=,814  | ,1856<br>p=,301  | -,2244<br>p=,209 | -,1435<br>p=,426 | -,1914<br>p=,286 | -,0533<br>p=,768 | -,1388<br>p=,441 |
| P2Pk_C2_EI1 | -,2229<br>p=,213  | ,3548<br>p=,043  | ,1535<br>p=,394  | -,4952<br>p=,003 | -,3718<br>p=,033 | -,1455<br>p=,419 | ,3182<br>p=,071  | ,1230<br>p=,495  |
| P2Pk_C2_EI2 | -,1006<br>p=,577  | ,2189<br>p=,221  | -,0086<br>p=,962 | -,2302<br>p=,198 | -,1171<br>p=,516 | -,0155<br>p=,932 | ,1755<br>p=,329  | ,0737<br>p=,684  |
| P2Pk_C2_EI3 | -,2456<br>p=,168  | ,4192<br>p=,015  | ,1880<br>p=,295  | -,0903<br>p=,617 | -,1320<br>p=,464 | -,2795<br>p=,115 | -,2472<br>p=,165 | -,2533<br>p=,155 |
| P2Lt_C2_EI1 | ,1282<br>p=,477   | ,0030<br>p=,987  | -,1903<br>p=,289 | -,1473<br>p=,413 | -,2329<br>p=,192 | -,0332<br>p=,855 | ,2177<br>p=,224  | ,1657<br>p=,357  |
| P2Lt_C2_EI2 | -,0404<br>p=,823  | -,0038<br>p=,983 | -,0756<br>p=,676 | -,2464<br>p=,167 | -,3570<br>p=,041 | -,0452<br>p=,803 | ,3441<br>p=,050  | ,2766<br>p=,119  |
| P2Lt_C2_EI3 | -,0919<br>p=,611  | ,0294<br>p=,871  | -,0474<br>p=,793 | -,2308<br>p=,196 | -,3861<br>p=,026 | -,0711<br>p=,694 | ,3245<br>p=,065  | ,2631<br>p=,139  |
| P2Me_C2_EI1 | -,0614<br>p=,734  | ,0925<br>p=,609  | ,0339<br>p=,852  | -,3135<br>p=,076 | -,1580<br>p=,380 | -,0813<br>p=,653 | ,1500<br>p=,405  | -,0015<br>p=,993 |
| P2Me_C2_EI2 | ,0257<br>p=,887   | ,0401<br>p=,824  | -,0666<br>p=,713 | -,0945<br>p=,601 | ,0744<br>p=,681  | ,0509<br>p=,778  | ,0472<br>p=,794  | -,0277<br>p=,878 |
| P2Me_C2_EI3 | ,0518<br>p=,774   | ,1453<br>p=,420  | ,0253<br>p=,889  | ,0851<br>p=,638  | ,1968<br>p=,272  | -,0092<br>p=,960 | -,2213<br>p=,216 | -,2052<br>p=,252 |



## Anexo 7b

**Tabela de correlações entre variáveis neurofisiológicas e variáveis neurocognitivas**

| Variable    | VB HLVT<br>RECORDAÇÃO | VB HLVT<br>RECORDAÇÃO<br>3 ENSAIO | VB HLVT<br>EVOCAÇÃO | VB HLVT<br>CATEGORIAS | VB SQ LETRAS<br>NUMEROS | VB SO<br>ESPACIAL | Vescalar SQ<br>Letras /Nu | Vescalar SQ<br>Espacial |
|-------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------|
| P2Pk_C1_EI1 | -,2057<br>p=,251      | -,1907<br>p=,288                  | -,3237<br>p=,066    | -,4007<br>p=,021      | -,1895<br>p=,291        | -,3282<br>p=,062  | -,0937<br>p=,604          | -,2527<br>p=,156        |
| P2Pk_C1_EI2 | -,2403<br>p=,178      | -,2097<br>p=,241                  | -,3217<br>p=,068    | -,3526<br>p=,044      | -,1633<br>p=,364        | -,2586<br>p=,146  | -,0574<br>p=,751          | -,1599<br>p=,374        |
| P2Pk_C1_EI3 | -,2841<br>p=,109      | -,1804<br>p=,315                  | -,2987<br>p=,091    | -,2481<br>p=,164      | -,1481<br>p=,411        | -,1821<br>p=,310  | ,0154<br>p=,932           | -,0338<br>p=,852        |
| P2Lt_C1_EI1 | -,1166<br>p=,518      | ,0937<br>p=,604                   | ,1533<br>p=,394     | ,2196<br>p=,219       | ,0133<br>p=,941         | -,0943<br>p=,602  | ,0703<br>p=,697           | -,0682<br>p=,706        |
| P2Lt_C1_EI2 | ,1089<br>p=,546       | ,1489<br>p=,408                   | ,2201<br>p=,218     | ,2811<br>p=,113       | ,1443<br>p=,423         | ,2864<br>p=,106   | ,1471<br>p=,414           | ,2731<br>p=,124         |
| P2Lt_C1_EI3 | ,2414<br>p=,176       | ,2756<br>p=,121                   | ,1790<br>p=,319     | ,2527<br>p=,156       | ,1749<br>p=,330         | ,0976<br>p=,589   | ,1594<br>p=,376           | ,0210<br>p=,908         |
| P2Me_C1_EI1 | ,0029<br>p=,987       | -,0656<br>p=,717                  | -,2541<br>p=,154    | -,3650<br>p=,037      | -,1157<br>p=,521        | -,1634<br>p=,364  | -,0360<br>p=,842          | -,1099<br>p=,543        |
| P2Me_C1_EI2 | -,0235<br>p=,897      | -,0847<br>p=,639                  | -,2407<br>p=,177    | -,2988<br>p=,091      | -,0940<br>p=,603        | -,1097<br>p=,544  | -,0333<br>p=,854          | -,0635<br>p=,726        |
| P2Me_C1_EI3 | -,1483<br>p=,410      | -,1571<br>p=,383                  | -,3185<br>p=,071    | -,2602<br>p=,144      | -,1405<br>p=,435        | -,1209<br>p=,503  | -,0494<br>p=,785          | -,0409<br>p=,821        |
| P2Pk_C2_EI1 | -,1700<br>p=,344      | -,1974<br>p=,271                  | -,2581<br>p=,147    | -,0152<br>p=,933      | ,0068<br>p=,970         | -,1976<br>p=,270  | ,0566<br>p=,754           | -,2178<br>p=,223        |
| P2Pk_C2_EI2 | -,0919<br>p=,611      | -,1149<br>p=,524                  | -,0914<br>p=,613    | ,0987<br>p=,585       | ,1754<br>p=,329         | -,0247<br>p=,891  | ,1714<br>p=,340           | -,0983<br>p=,586        |
| P2Pk_C2_EI3 | -,3804<br>p=,029      | -,4024<br>p=,020                  | -,2488<br>p=,163    | -,0485<br>p=,789      | -,0581<br>p=,748        | -,0868<br>p=,631  | ,0434<br>p=,811           | -,0197<br>p=,913        |
| P2Lt_C2_EI1 | -,0217<br>p=,905      | ,0222<br>p=,902                   | -,0087<br>p=,962    | ,2596<br>p=,145       | ,0735<br>p=,685         | ,1428<br>p=,428   | ,0295<br>p=,870           | ,0405<br>p=,823         |
| P2Lt_C2_EI2 | -,0968<br>p=,592      | -,1527<br>p=,396                  | -,1159<br>p=,521    | ,0657<br>p=,716       | -,0856<br>p=,636        | ,2020<br>p=,260   | -,0668<br>p=,712          | ,1742<br>p=,332         |
| P2Lt_C2_EI3 | -,2724<br>p=,125      | -,2958<br>p=,095                  | -,2475<br>p=,165    | -,0618<br>p=,733      | -,1263<br>p=,484        | ,1229<br>p=,496   | -,1114<br>p=,537          | ,1031<br>p=,568         |
| P2Me_C2_EI1 | ,0506<br>p=,780       | -,0030<br>p=,987                  | -,0691<br>p=,702    | ,0046<br>p=,980       | ,1231<br>p=,495         | -,0020<br>p=,991  | ,1369<br>p=,447           | -,0366<br>p=,840        |
| P2Me_C2_EI2 | ,0763<br>p=,673       | ,0442<br>p=,807                   | ,0670<br>p=,711     | ,0927<br>p=,608       | ,2643<br>p=,137         | ,0541<br>p=,765   | ,2063<br>p=,249           | -,0524<br>p=,772        |
| P2Me_C2_EI3 | -,0907<br>p=,616      | -,1370<br>p=,447                  | ,0215<br>p=,906     | ,0091<br>p=,960       | ,2040<br>p=,255         | ,0153<br>p=,933   | ,1870<br>p=,297           | -,0011<br>p=,995        |

## Anexo 7c

Tabela de correlações entre variáveis neurofisiológicas e variáveis neurocognitivas

| Variable    | VB WISC<br>ERROS TOTAL | VB WISC RESP<br>PERSERVERATI<br>VAS | VB WISC<br>ERROS<br>PERSERVERAT<br>IVOS | VB WISC NÃO<br>PERSERVERAT<br>IVOS | VB WISC RESP<br>CONCEPTUAIS | Nº categorias<br>completas | Falhas           |
|-------------|------------------------|-------------------------------------|---|------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|
| P2Pk_C1_EI1 | ,1905<br>p= 288        | -,0461<br>p= 799                    | -,0574<br>p= 751                        | ,2729<br>p= 124                    | -,1598<br>p= 374            | -,1077<br>p= 551           | ,1563<br>p= 385  |
| P2Pk_C1_EI2 | ,1676<br>p= 351        | -,0854<br>p= 637                    | -,1140<br>p= 528                        | ,3044<br>p= 085                    | -,1432<br>p= 427            | -,0975<br>p= 589           | ,2639<br>p= 138  |
| P2Pk_C1_EI3 | ,1313<br>p= 466        | -,0920<br>p= 611                    | -,0894<br>p= 621                        | ,2389<br>p= 181                    | -,1687<br>p= 348            | -,1615<br>p= 369           | ,3057<br>p= 084  |
| P2Lt_C1_EI1 | ,0787<br>p= 663        | -,0767<br>p= 671                    | -,0756<br>p= 676                        | ,1403<br>p= 436                    | -,1235<br>p= 493            | -,1936<br>p= 280           | ,2909<br>p= 100  |
| P2Lt_C1_EI2 | ,0715<br>p= 693        | -,0208<br>p= 909                    | -,0007<br>p= 997                        | ,0642<br>p= 723                    | -,1215<br>p= 501            | -,1875<br>p= 296           | ,2157<br>p= 228  |
| P2Lt_C1_EI3 | -,1164<br>p= 519       | -,1603<br>p= 373                    | -,1069<br>p= 554                        | -,0387<br>p= 831                   | ,1415<br>p= 432             | ,1258<br>p= 485            | -,1520<br>p= 398 |
| P2Me_C1_EI1 | ,0686<br>p= 704        | -,1003<br>p= 579                    | -,1380<br>p= 444                        | ,2236<br>p= 211                    | -,0485<br>p= 789            | ,0174<br>p= 924            | ,0573<br>p= 752  |
| P2Me_C1_EI2 | ,0441<br>p= 808        | -,1535<br>p= 394                    | -,2035<br>p= 256                        | ,2610<br>p= 142                    | -,0269<br>p= 882            | ,0294<br>p= 871            | ,1571<br>p= 383  |
| P2Me_C1_EI3 | ,0590<br>p= 744        | -,1609<br>p= 371                    | -,1978<br>p= 270                        | ,2752<br>p= 121                    | -,0895<br>p= 621            | -,0556<br>p= 759           | ,2578<br>p= 147  |
| P2Pk_C2_EI1 | ,1293<br>p= 473        | ,0562<br>p= 756                     | ,0458<br>p= 800                         | ,1080<br>p= 550                    | -,0264<br>p= 884            | ,0197<br>p= 913            | -,0915<br>p= 613 |
| P2Pk_C2_EI2 | -,0149<br>p= 934       | ,0806<br>p= 656                     | ,0598<br>p= 741                         | -,0581<br>p= 748                   | ,1187<br>p= 510             | ,1690<br>p= 347            | -,2980<br>p= 092 |
| P2Pk_C2_EI3 | ,0874<br>p= 629        | ,3222<br>p= 067                     | ,3185<br>p= 071                         | -,1940<br>p= 279                   | -,0770<br>p= 670            | -,0251<br>p= 890           | -,1725<br>p= 337 |
| P2Lt_C2_EI1 | -,1288<br>p= 475       | -,0510<br>p= 778                    | -,0033<br>p= 985                        | -,1488<br>p= 409                   | ,1403<br>p= 436             | ,1313<br>p= 466            | -,1385<br>p= 442 |
| P2Lt_C2_EI2 | -,0080<br>p= 965       | -,1929<br>p= 282                    | -,1969<br>p= 272                        | ,1740<br>p= 333                    | -,0254<br>p= 888            | ,0125<br>p= 945            | ,2843<br>p= 109  |
| P2Lt_C2_EI3 | ,0254<br>p= 889        | -,0528<br>p= 770                    | -,0386<br>p= 831                        | ,0688<br>p= 704                    | -,0394<br>p= 827            | -,0238<br>p= 896           | ,1281<br>p= 478  |
| P2Me_C2_EI1 | -,0064<br>p= 972       | -,0757<br>p= 676                    | -,1173<br>p= 516                        | ,1154<br>p= 522                    | ,0693<br>p= 702             | ,0903<br>p= 617            | -,0403<br>p= 824 |
| P2Me_C2_EI2 | -,0947<br>p= 600       | ,0021<br>p= 991                     | -,0336<br>p= 853                        | -,0554<br>p= 760                   | ,1785<br>p= 320             | ,1859<br>p= 300            | -,2479<br>p= 164 |
| P2Me_C2_EI3 | ,0004<br>p= 998        | ,2424<br>p= 174                     | ,2137<br>p= 232                         | -,1851<br>p= 302                   | ,0575<br>p= 751             | ,0607<br>p= 737            | -,2617<br>p= 141 |